Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.D. Waller
o. Lehrstuhl und Abteilung Innere Medizin II
Vorstand: Prof. Dr. H.D. Waller

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER AKTIVITÄTSBESTIMMUNG DER ALKALISCHEN LEUKOZYTENPHOSPHATASE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Marianne Renner
aus Tübingen

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0092

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.D. Waller
o. Lehrstuhl und Abteilung Innere Medizin II
Vorstand: Prof. Dr. H.D. Waller

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER AKTIVITÄTSBESTIMMUNG DER ALKALISCHEN LEUKOZYTENPHOSPHATASE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Marianne Renner
aus Tübingen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. E. Körber
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. D. Müller
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. D. Waller

Fotoschnelldruck – Hans-Joachim Köhler – 74 Tübingen

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung und Fragestellung 4
B. Methodik und Patientengut 7
C. Ergebnisse 10
I. Chronische myeloische Leukämie (CML) 10
II. Akute myeloische Leukämie (AML) 15
III. Akute lymphatische Leukämie (ALL) 15
IV. Akute monocytäre Leukämie (AMoL) und akute undifferenzierte Leukämie (AUnL) 16
V. Erythroleukämie 17
VI. Lymphogranulomatose 22
VII. Lympho- und Retikulosarkome 22
VIII. Plasmocytom 23
IX. M. Waldenström und benigne Gammopathie 24
X. Lymphoide Retikulose 24
XI. Chronische Lymphadenose 25
XII. Osteomyelofibrose bzw. -sklerose 29
XIII. Pancytopenie 29
XIV. Medikamentös-allergische Agranulocytose 30
XV. Leukozytopenie 31
XVI. Thrombocytopenie 31
XVII. Perniziöse Anämie 35
XVIII. Hämolytische Anämie 35
XIX. Eisenmangel-Anämie 36
XX. Thalassämie 36
XXI. Glutathion-Reduktase-Mangel 36
XXII. Polycythämia vera 39
XXIII. Polyglobulie 39
XXIV. Bakterielle Infektionen 41
XXV. Virusinfektionen 41
XXVI. Tuberkulose und M. Boeck 42
XXVII. Karzinome 44

XXVIII. Kollagenosen 45
XXIX. Intoxikationen 45
XXX. Leberkrankheiten 49
XXXI. Magen-Darm-Erkrankungen 49
XXXII. Nierenkrankheiten 50
Streubereiche der alkalischen Leukocytenphosphatase..... 51
D. Diskussion 55
Unspezifische Faktoren, die die Aktivität der alkalischen Leukocytenphosphatase beeinflussen..... 55
Das Philadelphia-Chromosom und die ALP 56
1. Die chronische myeloische Leukämie 57
a) Initiale Phase 57
b) Blastenschub 57
c) Prognose anhand der ALP 58
2. Akute Leukämien 58
a) Differentialdiagnose anhand der ALP 58
b) Komplikationen, Prognose und ALP 59
c) Therapiekontrolle 59
3. Lympho-retikuläre Erkrankungen 60
a) Differentialdiagnose anhand der ALP 60
b) ALP in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Krankheit, Prognose 61
c) Therapiekontrolle 62
4. Osteomyelofibrose bzw. -sklerose, Pancytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose 62
a) Differentialdiagnostische Anwendbarkeit der ALP bei der OMF bzw. OMS 62
b) Differentialdiagnostische Anwendbarkeit der ALP bei der Verminderung einiger Blutzellen 62
c) Verhalten der ALP nach einer Agranulozytose 63
5. Anämien 64

6. Polycythämia vera und Polyglobulie 65
a) Differentialdiagnostische Anwendbarkeit der alkalischen Leukocytenphosphatase 65
b) Einfluß der Behandlung mit P32 auf die ALP 66
c) Die Milz und die alkalische Leukocytenphosphatase .. 66
7. Nicht-hämatologische Erkrankungen 66
a) Infektionskrankheiten und M. Boeck 66
b) Karzinome, Kollagenosen, Intoxikationen 67
c) Erkrankungen der Leber, des Magens und des Darms und der Niere 68
E. Zusammenfassung 70
Literaturverzeichnis 72

A. Einleitung und Fragestellung

Vor nun schon annähernd 3 Jahrzehnten gelangte ein Ferment des Leukozytenstoffwechsels, die sog. "alkalische" Leukozytenphosphatase (ALP), über ein rein theoretisches Interesse hinaus in den Bereich klinischer Fragestellungen. Die Relevanz von Ausmaß und Intensität einer Enzymfunktion in den weißen Blutzellen für die vielschichtige klinische Diagnostik scheint jedoch nicht von vornherein ganz selbstverständlich zu sein, zumal die engeren Zusammenhänge zwischen veränderten Enzym- und Stoffwechselverhältnissen in den Leukozyten und der jeweils vorliegenden Erkrankung, die Leukosen eingeschlossen, nur in Andeutungen bekannt sind (s.a. 39, 74, 75).

Was führte dennoch zur Erwägung einer möglichen klinischen Bedeutung des Fermentes?

Die "alkalische" Phosphatase gehört zu den hydrolysierenden Fermenten, die Mono-, Di- und Triphosphatester spalten; das seit 1907 bekannte Enzym übt diese Funktion bevorzugt an Monophosphatestern bei einem Wirkungsoptimum von pH 9,4, also im alkalischen Milieu, aus. Die entstehenden Spaltprodukte macht man sich bei der Darstellung der Enzymaktivität zunutze (näheres s. Methodik). Der Nachweis der alkalischen Phosphatase in den reifen neutrophilen Granulozyten gelang erstmals Kay 1929 (15) und Roche 1931 (57), allerdings ohne Verwendung histochemischer Methoden; solche entwickelten Gomori und Takamatsu 1939 unabhängig voneinander mit dem sog. Calzium-Cobalt-Verfahren (6, 68) und 1944 Menten, Junge und Green (34) mit der Azokupplungsmethode (näheres s. Methodik) an der alkalischen Phosphatase im Nierengewebe. Die Lokalisation des Fermentes außerhalb des Blutes im wachsenden Knochen, in den Nierentubuli und im Dünndarmepithel war bereits früher erkannt worden (53, 56), außerdem bestehen hier Vorstellungen über eine Funktion des Fermentes bei Verknöcherungsvorgängen und beim Zuckertransport durch die beschriebenen Epithelien (38, 52, 56), während

die Funktion der alkalischen Phosphatase in den Granulozyten weitgehend im Dunkeln blieb (37, 38, 3). Man nimmt an, daß sie vor allem an De- und Transphosphorylierungsvorgängen im Zellstoffwechsel beteiligt ist und dies etwa in einem Ausmaß, der dem Glykogengehalt der Zelle entspricht (52, 70 vgl. a. 54).

Der Vorteil eines solchen histochemischen Fermentnachweises im Gewebsverband gegenüber der biochemischen Analyse besteht in der Möglichkeit, in einem relativ einfachen Arbeitsgang einen bestimmten Fermentbesatz morphologisch verschiedener Zellen darzustellen und unterschiedliche Funktionszustände morphologisch identischer Zellen sichtbar zu machen (7, 36, 74).

Die entscheidende Wende in der "Laufbahn" der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP), die sie in das Licht allgemein klinischen Interesses rückte, führte Wachstein herbei, als er im Jahre 1946 als erster die Metallsalzmethode (s. Methodik) auf Blut- und Knochenmarksausstriche anwandte (76). Seine Entdeckung einer stark erniedrigten bis fehlenden Fermentaktivität bei der chronischen myeloischen Leukämie war bahnbrechend für die weitere Entwicklung.

In der Folgezeit stellte sich in Untersuchungen von Merker und vielen anderen als bedeutsam für die klinische Praxis heraus, daß bei Veränderungen im Verteilungsmuster der alkalischen Phosphatase in den reifen neutrophilen Granulozyten auf Erkrankungen des Blutes und u. U. auch auf andere Erkrankungen geschlossen werden könne.

Die Übernahme der Azokupplungsmethode durch Kaplow 1955 in die Hämatologie und besonders seine Erarbeitung einer semiquantitativen Bestimmungsweise der Fermentaktivität durch Berechnung einer Aktivitätszahl oder Index (s. Methodik) bedeutete vor allem auch im Hinblick auf die gute Reproduzierbarkeit einen weiteren Fortschritt.

Die im Anschluß an das Jahr 1946 unternommenen Untersuchungen der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) bei verschiedenen Krankheitsbildern ergaben bald folgende Schwerpunkte: Bestätigung der erniedrigten ALP-Aktivität bei der chronischen myeloischen

Leukämie (9, 12, 14, 17, 18, 22, 26, 27, 29, 38, 71, 49, 76), erhöhte Aktivität dagegen bei leukämoiden Reaktionen (9, 14, 19, 22, 33, 40, 71, 79), Osteomyelofibrosklerose (9, 12, 14, 18, 19, 22, 26, 29, 33, 38, 40, 47, 71, 78) und der Polycythämia vera (14, 19, 21, 22, 23, 32, 33, 40, 71, 78). Während hiermit die alkalische Leukozytenphosphatase eine gute Hilfestellung zu bieten scheint für die Abgrenzung von chronischer myeloischer Leukämie und leukämoiden Reaktionen, von chronischer myeloischer Leukämie und Osteomyelofibrosklerose, die sich klinisch und im Blutbild häufig kaum unterscheiden (11) und von reaktiver Polyglobulie und Polycythämia vera (21, 22, 23, 31, 39, 40, 60, 61, 71, 72, 79), schienen ähnliche Möglichkeiten bei den akuten Leukosen und den Erkrankungen des lymphoretikulären Systems wegen unterschiedlicher Angaben unwahrscheinlich zu sein (1, 3, 4, 5, 9, 25, 26, 27, 30, 32, 38, 43, 54, 55, 74).

In der vorliegenden Arbeit werden die Aktivitäten der alkalischen Leukozytenphosphatase bei verschiedenen Krankheitsbildern, vornehmlich bei Blutkrankheiten, aber auch bei Infektionen, Intoxikationen, Karzinomen und bei Erkrankungen der Leber zusammengestellt. Anhand eines relativ großen Patientengutes, an dem Bestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase unter den konstanten Bedingungen einer Klinik durchgeführt worden sind, soll eine möglichst umfassende Übersicht über die in der klinischen Praxis auftretenden Fermentbefunde gegeben werden. Besonderes Interesse gilt dabei der Frage, ob Krankheiten aufgrund unterschiedlicher Aktivität des genannten Enzyms voneinander abzugrenzen sind. Weiterhin wird bei den Hämoblastosen der Einfluß zytostatischer Behandlung auf die Fermentaktivität und ihre Bedeutung für die Prognose der Erkrankung untersucht.

B. Patientengut und Methodik

a. Das Patientengut:

In den Jahren 1963 bis 1971 wurden an der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen bei 1173 Patienten 2583 Bestimmungen der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase durchgeführt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankenblätter dieser Patienten durchgesehen, Haupt- und Nebendiagnosen erfaßt und zusammen mit entsprechenden wichtigen klinischen Daten auf Karteikarten festgehalten. Die Zuordnung erfolgte in der Regel zur Hauptdiagnose. In solchen Fällen, in denen aufgrund der bisher bekannten Befunde eine typische Fermentkonstellation durch eine Zweitdiagnose zu erwarten war, wurde diese zusätzlich verwertet.

Insgesamt konnten so 32 Diagnosen getrennt erfaßt werden.

Bestimmungen zum Zeitpunkt der Menses wurden erfaßt und nicht verwertet, da, nach Untersuchungen von Vannotti (1963) und Müller (1967) die Fermentaktivität während des Menstruationszyklus schwankt mit einem Minimum während der Menses und nachfolgend hochnormalen bis erhöhten Werten. Ein Großteil der Patienten befand sich jedoch bereits in der Menopause oder war infolge der Grundkrankheit amenorrhoisch, wodurch die Auswertung erheblich erleichtert wurde.

Um den Einfluß der zytostatischen Therapie zu studieren, (Vincristin, Endoxan, Puri-Nethol, Cytosin-Arabinosid, Alkeran) wurden Fermentaktivitätsbefunde unbehandelter und vorbehandelter Personen durch Berechnung des entsprechenden Mittelwertes verglichen. Als unbehandelt galten dabei solche Kranke, die innerhalb der vorausgehenden 8 Wochen keine zytostatischen Medikamente erhalten hatten.

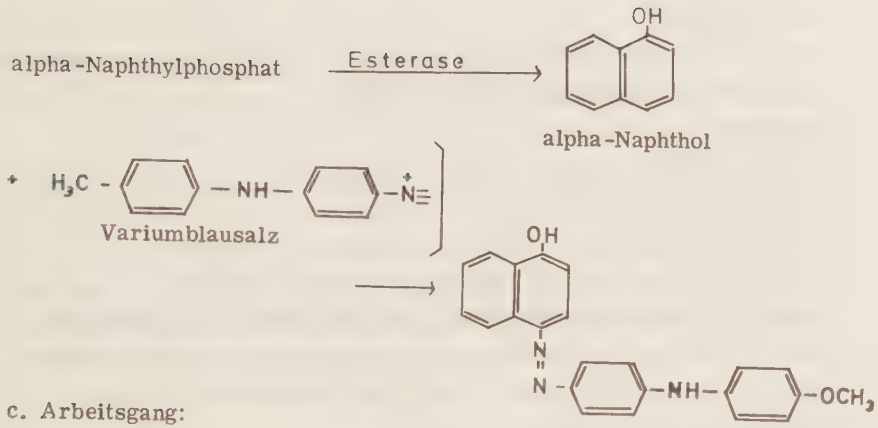
Die unmittelbare Wirkung einer zytostatischen Therapie auf die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde an solchen Kranken erfaßt, bei denen Bestimmungen sowohl vor als auch nach Beginn der Behandlung durchgeführt worden waren.

Die Untersuchung der Fermentaktivität im präfinalen Stadium der Krankheit erforderte die Festsetzung eines zeitlichen Richtmaßes: als "präfinal" wurden solche Bestimmungen angesehen, die innerhalb der letzten 6 Lebensmonate durchgeführt worden waren.

b. Allgemeines zur Methodik:

Das Prinzip der Darstellung besteht darin, den Ort der Enzymfunktion durch das Endprodukt des katalysierten Reaktionsablaufes sichtbar zu machen. Zu dem Zweck muß dieses Endprodukt in eine gefärbte Verbindung übergeführt werden. Bei der sog. Succedanmethode, dem von Gomori und Takamatsu entwickelten Metallsalzverfahren, erfolgen die beiden Reaktionsschritte nacheinander. Als Substrat dient Glyzerophosphat; die alkalische Leukozytenphosphatase (ALP) ist unspezifisch und hydrolysiert die verschiedensten Phosphatester. Die freigesetzte Phosphatgruppe wird anschließend nach Zusatz von Calzium- und Cobaltsalzen als Metallsalz gebunden und schließlich durch Sulfid ersetzt, das als schwarz gefärbte Verbindung gut sichtbar ist. Diesem Verfahren haften jedoch einige Nachteile an: die Gefahr der Verlagerung oder unspezifischen Adsorption des Reaktionsproduktes im Präparat (Gössner), wodurch die Lokalisationstreue und Prägnanz der Färbung beeinträchtigt werden. Außerdem benötigt die Inkubation im Substratgemisch längere Zeit als im Simultanverfahren, der Azokupplungsmethode, sodaß die meisten Autoren der letzteren den Vorzug geben (7, 13, 38). Bei dieser, auch in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Methode wird der Farbentwickler sofort der Inkubationslösung zugegeben; die Bildung der chromogenen Vorstufe und die Überführung in die gefärbte Verbindung finden in gleichzeitig ablaufenden Reaktionen statt.

Als Substrat wird alpha-Naphthylphosphat angeboten; das entstehende alpha-Naphthol setzt sich mit der als Farbentwickler dienenden Diazoniumverbindung in einen Azofarbstoff um.



c. Arbeitsgang:

Die Blutausstriche dürfen nicht älter als 48h sein.

1. Fixation 30 sec in 10%igem Formalin-Methanol, das auf 4^{o} C abgekühlt wurde. Kurz spülen mit Aqua dest., lufttrocknen.
2. Inkubation bei 4-5^{o} C im Kühlschrank mit folgendem Substratgemisch: 2% Barbitalnatrium, 40g Na-alpha-Naphthylphosphat, 80g Variaminblausalz B conc. (Merck Nr. 8503).
3. Kernfärbung mit Hämatoxylin nach Mayer 45 min.
4. Bläuen im fl. Leitungswasser. Lufttrocknen.
5. Einbetten in Kaisers Glyzeringelatine.
6. Präparat tiefgekühlt aufbewahren.

d. Die Auswertung erfolgt nach der halbquantitativen "scoring-methode" nach Kaplow (14). Die neutrophilen Stab- und Segmentkernigen werden in 5 Stärkeklassen je nach der Intensität ihrer Anfärbung eingeordnet und 100 aufeinanderfolgende Zellen ausgezählt. Die Aktivitätszahl oder der Index errechnet sich dadurch, daß die jeweilige Anzahl von Neutrophilen in den einzelnen Stufen mit ihrem "Klassenfaktor" multipliziert und die Produkte addiert werden. (vgl. a. 38). Der Bereich möglicher Indexzahlen liegt demnach zwischen 0 und 500.

Als im Normbereich liegend gelten in Anlehnung an Arbeiten von D. Müller, in denen dieselbe Methodik angewandt wurde, Indexzahlen zwischen 40 und 100. (41 - 44)

C. Ergebnisse

I. Chronische myeloische Leukämie (CML):

1. Patientengut:
Es wurden 91 Patienten mit 44 Einzelbestimmungen und 47 Verlaufskontrollen untersucht.

2. Initiale Phase der chronischen myeloischen Leukämie:
66 von 71 Kranken in der initialen Phase der Erkrankung zeigten eine eindeutig erniedrigte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) mit Indexwerten unter 10 und einem entsprechend niedrigen Mittelwert (s. Tab. 1).
Bei 5 Kranken mit gesicherter CML wurde eine weniger stark erniedrigte Fermentaktivität beobachtet mit Indexwerten zwischen 11 und 37. Hierbei entwickelte sich 2mal in einigem zeitlichen Abstand ein Blastenschub, einmal lag eine Remission zugrunde.

3. Myeloblastenschub:
Bei 27 von 34 Patienten im Myeloblastenschub stieg die ALP-Aktivität auf normale und erhöhte Werte an. Bei 7 Patienten war diese Aktivitätszunahme jedoch nicht festzustellen, obwohl sich die Kranken in einem präfinalen Stadium befanden: die letzten Bestimmungen lagen unter Indexwerten von 10 bei 2 Patienten 3 Wochen, bei 3 Patienten 2 Wochen und bei 2 Patienten eine Woche vor dem Tod. Präfinal wurde sonst Aktivitätsanstieg beobachtet (s. Abb. S. 12).

4. Pancytopenie und sekundäre Osteomyelofibrosklerose:
Die stärkste Fermentaktivierung im Verlaufe einer chronischen Myelose zeigten 6 Patienten mit Pancytopenie und 5 Patienten mit sekundärer Osteomyelosklerose nach zytostatischer Therapie (s. Tab. 1).

5. Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:
Unter zytostatischer Therapie: In der initialen Phase änderte sich auch unter zytostatischer Dauertherapie oder Röntgentherapie die verminderte bis fehlende Fermentaktivität nicht.

6. Besonderheiten:

Infekte der Luft- und Harnwege hatten keinen Einfluß auf die alkalische Leukozytenphosphatase im Sinne einer Aktivitätssteigerung. Lediglich bei einem Kranken mit einer seit 2 Jahren bekannten chronischen myeloischen Leukämie (CML), deren Behandlung in Röntgenbestrahlungen der Milz bestand, wurde ein Index der alkalischen Leukozytenphosphatase von 143 bestimmt. Es lagen weder ein Myeloblastenschub noch eine sekundäre Osteomyelosklerose vor. Neben einer ausgeprägten Anämie von 7g% Hb bestanden jedoch eine beginnende Urämie bei chronischer Pyelonephritis und eine Leberzirrhose.

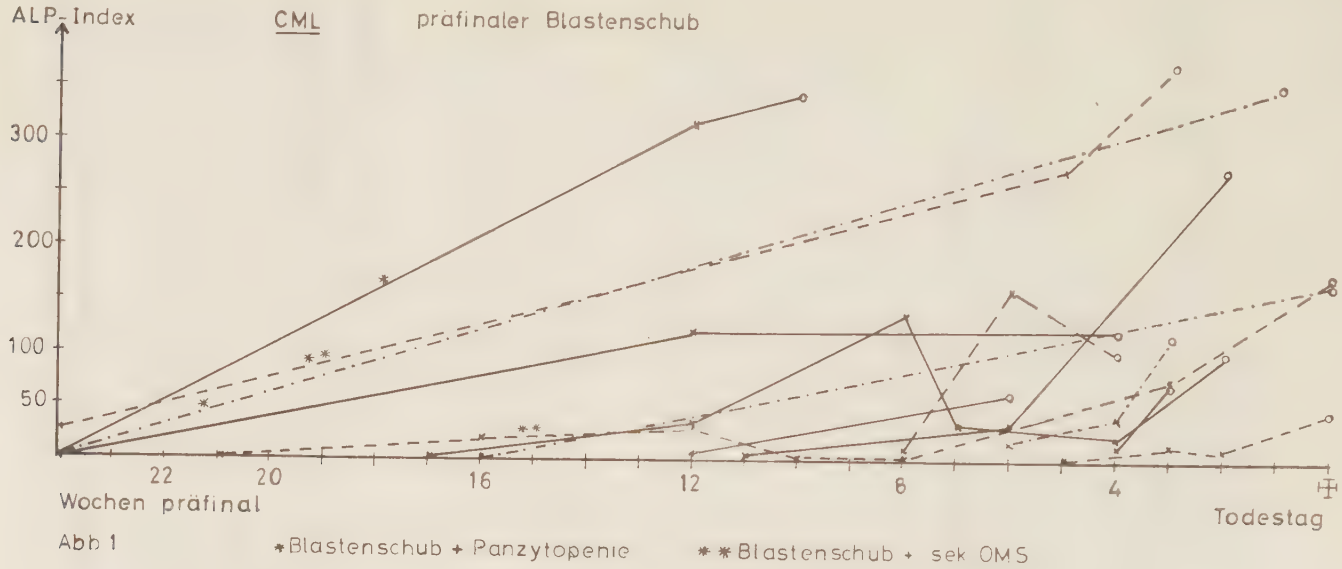
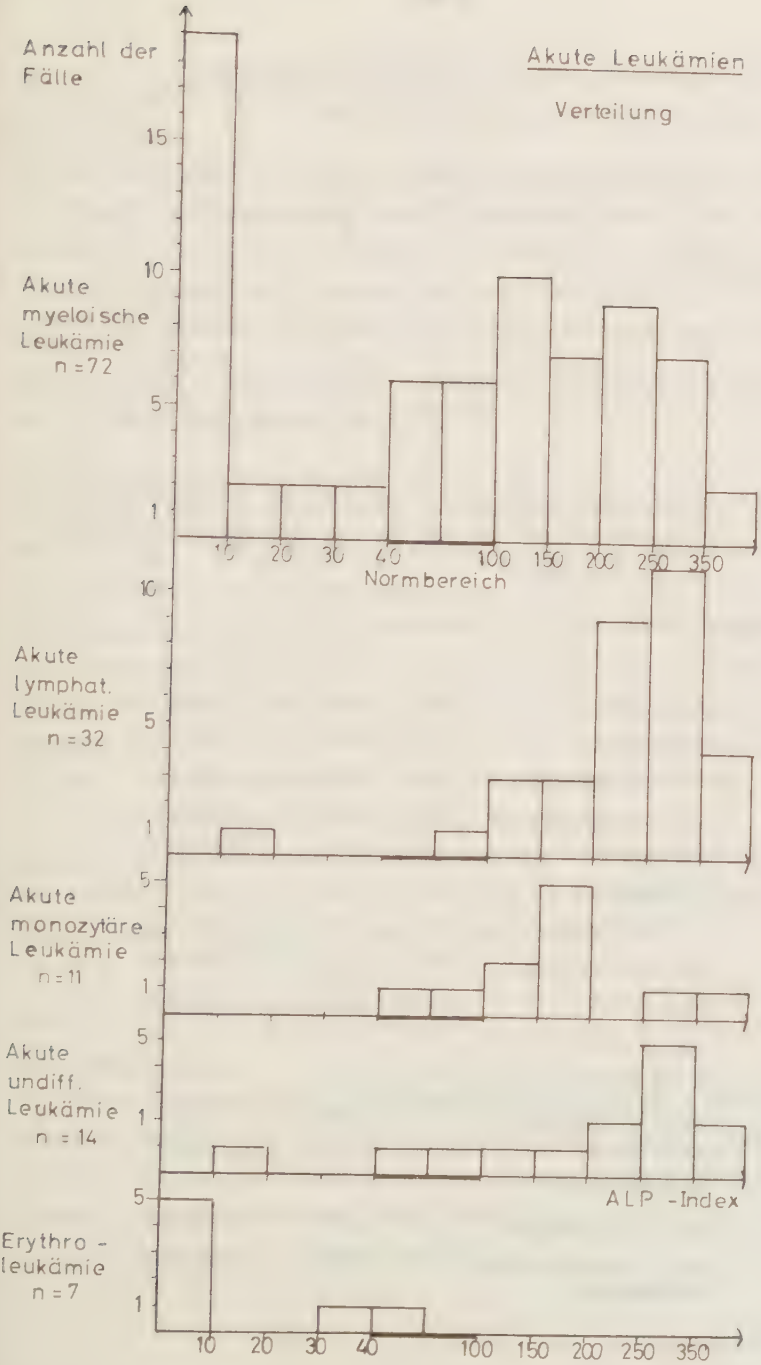


Abb. 1:

Verlaufsbeobachtungen der alkalischen Leukozytenphosphatase bei chronischer myeloischer Leukämie.
Die signifikant erniedrigte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) steigt im Myeloblastenschub ohne einen zeitlichen Zusammenhang zum Tod des Patienten zunehmend an. Bei einer zusätzlichen Pancytopenie oder einer sekundären Osteomyelosklerose (OMS) scheint dieser Anstieg früher zu erfolgen.


Anzahl der Fälle
Akute Leukämien
Verteilung
Akute myeloische Leukämie n = 72
Akute lymphat. Leukämie n = 32
Akute monozytäre Leukämie n = 11
Akute undiff. Leukämie n = 14
Erythro - leukämie n = 7
Normbereich
ALP -Index
15
10
5
1
10
20
30
40
100
150
200
250
350

Tab. 1 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei CML [+)] in den verschiedenen Krankheitsphasen

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Initiale CML [++)]	66	2	0- 4
	71	4	0- 10
Blastenschub bei CML [++)]	27	150	52-248
	34	119	12-226
Pancytopenie bei CML	6	317	252-382
sek. Osteomyelosklerose	5	195	73-317

[++)]: Erklärung s. Text S. 10

Tab. 2 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten und vor und nach Beginn einer zytostatischen Therapie

Akute Leukämien

ALP		n	$\bar{x}$	2s
AML [+)]	unbehandelt	60	114	8-220
	vorbehandelt	12	119	5-233
	vor Therapiebeginn	63	107	18-196
	nach Therapiebeginn	66	100	4-196
ALL [+)]	unbehandelt	32	243	139-347
	vorbehandelt	-	-	-
	vor Therapiebeginn	37	227	134-320
	nach Therapiebeginn	37	233	133-333
AMoL [+)]	unbehandelt	11	175	88-226
	vorbehandelt	-	-	-
	vor Therapiebeginn	6	217	139-295
	nach Therapiebeginn	6	184	87-281
AUnL [+)]	unbehandelt	14	227	99-355
	vorbehandelt	-	-	-
	vor Therapiebeginn	5	208	130-288
	nach Therapiebeginn	5	212	101-313
EL [+)]	unbehandelt	7	20	0- 47

[+)]: Abkürzungen s. Text S. 10 und S. 15 u. 16

II. Akute myeloische Leukämie (AML):

Patientengut:

72 Patienten wurden mit meist mehreren Bestimmungen untersucht. Die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) ist im Mittel erhöht (s. Tab. 2). Der Einfluß der zytostatischen Therapie drückt sich im Mittelwert vor- und unbehandelter Patienten wie auch von Bestimmungen vor und nach Beginn einer Therapie nicht aus (s. Tab. 2).

Die Verteilung zeigt eine relative Anhäufung sowohl erniedrigter als auch erhöhter Indexwerte (s. Abb. S. 13).

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

Konnte Remission erzielt werden, bestand sowohl bei zunächst erniedrigter als auch bei zu Beginn erhöhter Fermentaktivität eine Tendenz zur Normalisierung des ALP-Index.

Unter zytostatischer Therapie schwankte die Fermentaktivität nur uncharakteristisch oder wurde, besonders wenn initial deutlich erhöhte oder erniedrigte Aktivität vorlag, kaum verändert.

Präfinal kann die Fermentaktivität sowohl erhöht wie erniedrigt sein (s. Abb. 2). Auch überlebten bei initial erniedrigtem Index nicht mehr Patienten die folgenden 2 Monate als bei erhöhtem Index.

Besonderheiten: Bei einem klinisch besonders schweren Krankheitsverlauf von nur 3 Monaten Dauer fand sich eine der höchsten Bestimmungen in diesem Krankengut mit einem Index nahe 400.

III. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Patientengut:

Es wurden 32 Patienten mit meist mehreren Bestimmungen untersucht. Ein höherer Mittelwert (s. Tab. 2) und in der Verteilung (s. Abb. S. 13) vor allem Patienten mit erhöhtem Index der alkalischen Leukozytenphosphatase unterscheidet die akute lymphatische Leukämie (ALL) von der akuten myeloischen Leukämie (AML).

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

Bei Remission besteht wie bei der AML auch bei der ALL eine Tendenz zur Normalisierung der ALP-Aktivität.

Unter zytostatischer Therapie sind die Schwankungen im allgemeinen nur uncharakteristisch. Es fällt jedoch auf, daß in der finalen Phase trotz durchgreifender Therapie die hohen Indexwerte kaum beeinflußt werden und eher noch ansteigen.

Präfinal kommt es in den letzten 2 Wochen mehrfach zu einem Weiteranstieg der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase, nachdem sie schon während des ganzen vorausgehenden Krankheitsablaufes ausdauernd erhöht war. (s. Abb. 2).

Besonderheiten: Bei 3 aleukämischen Verlaufsformen mit Minderung der Abwehrfunktionen und komplizierenden Infekten fanden sich die höchsten Aktivitäten. Virusinfekte wie Viruspneumonie und Herpes zoster führten dagegen zu vorübergehend erniedrigter Fermentaktivität (s. Abb. 2).

IV. Akute monocytäre und akute undifferenzierte Leukämie (AMoL und AUnL)

Patientengut:

Es wurden Bestimmungen durchgeführt bei 11 Patienten mit AMoL und 14 Patienten mit AUnL.

Der Mittelwert der Bestimmungen bei der ak. undifferenzierten Leukämie liegt höher als der der ak. monocytären Leukämie (s. Tab. 2). Die AUnL gleicht darin und in der Verteilung der Indexwerte (s. Abb. S. 13) der ALL.

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

In Remission zeigt sich eine Tendenz zur Normalisierung des Index.

Präfinal fand sich nur erhöhte, niemals erniedrigte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase.

V. Erythroleukämie (EL)

Patientengut:

Es wurden 7 Patienten mit meist mehreren Bestimmungen untersucht.

Als einzige Form der akuten Leukämie zeigt die Erythroleukämie einen im Mittel erniedrigten ALP-Index (s. Tab. 2).

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

Sowohl unter Zytostatika als auch im präfinalen Verlauf änderte sich die initial meist stark erniedrigte Fermentaktivität nicht, während eine primär normale final anstieg.

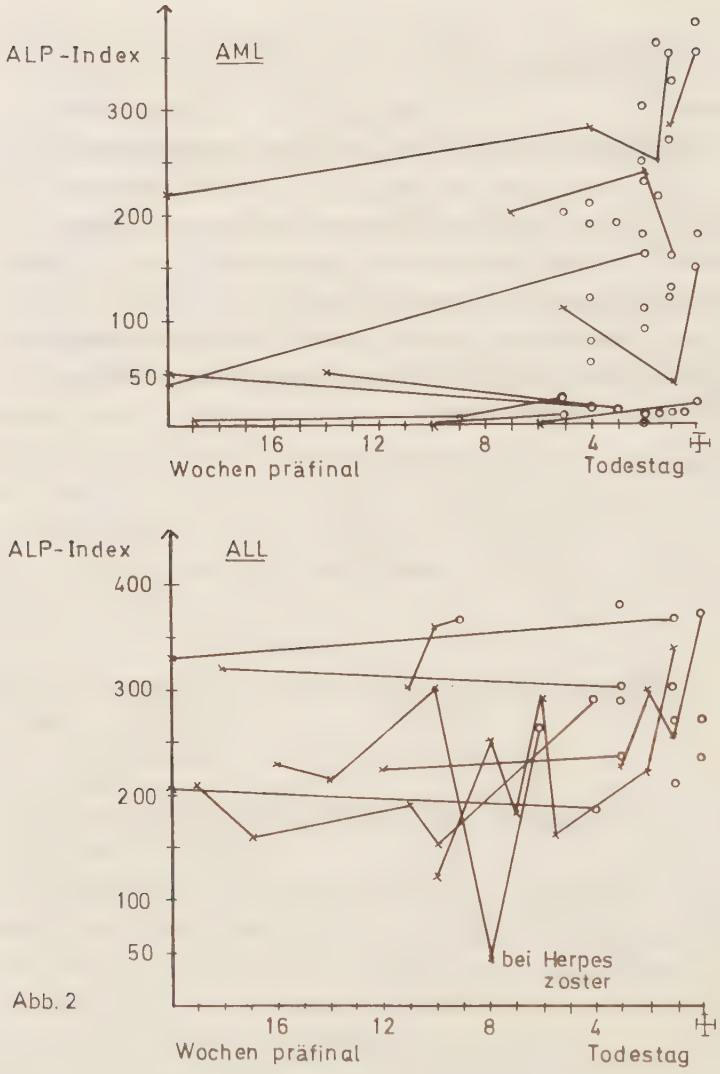


Abb. 2

Abb. 2 :

Präfinale Verlaufs- und Einzelbestimmungen von 36 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und von 15 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL).
Bei keinem der Kranken mit akuter lymphatischer Leukämie mit Ausnahme eines Patienten mit einem zusätzlichen Virusinfekt findet sich eine normale oder erniedrigte Fermentaktivität im präfinalen Stadium.

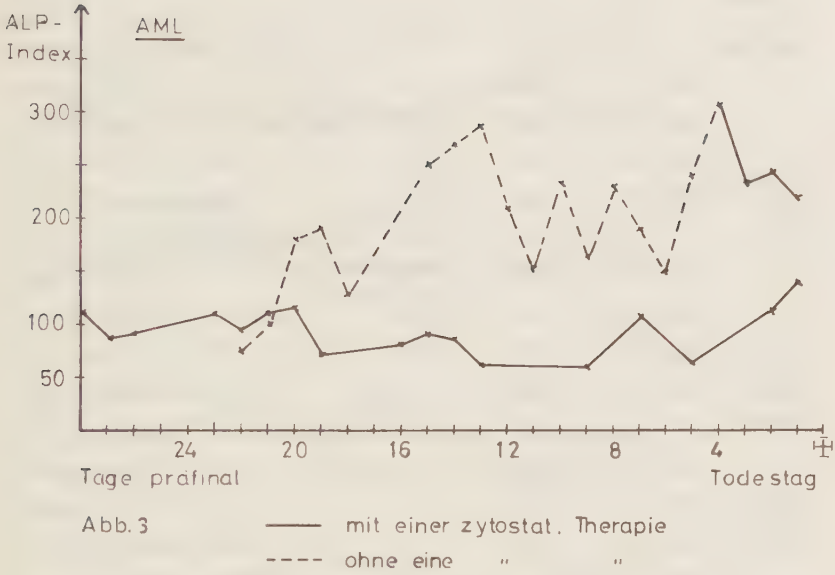
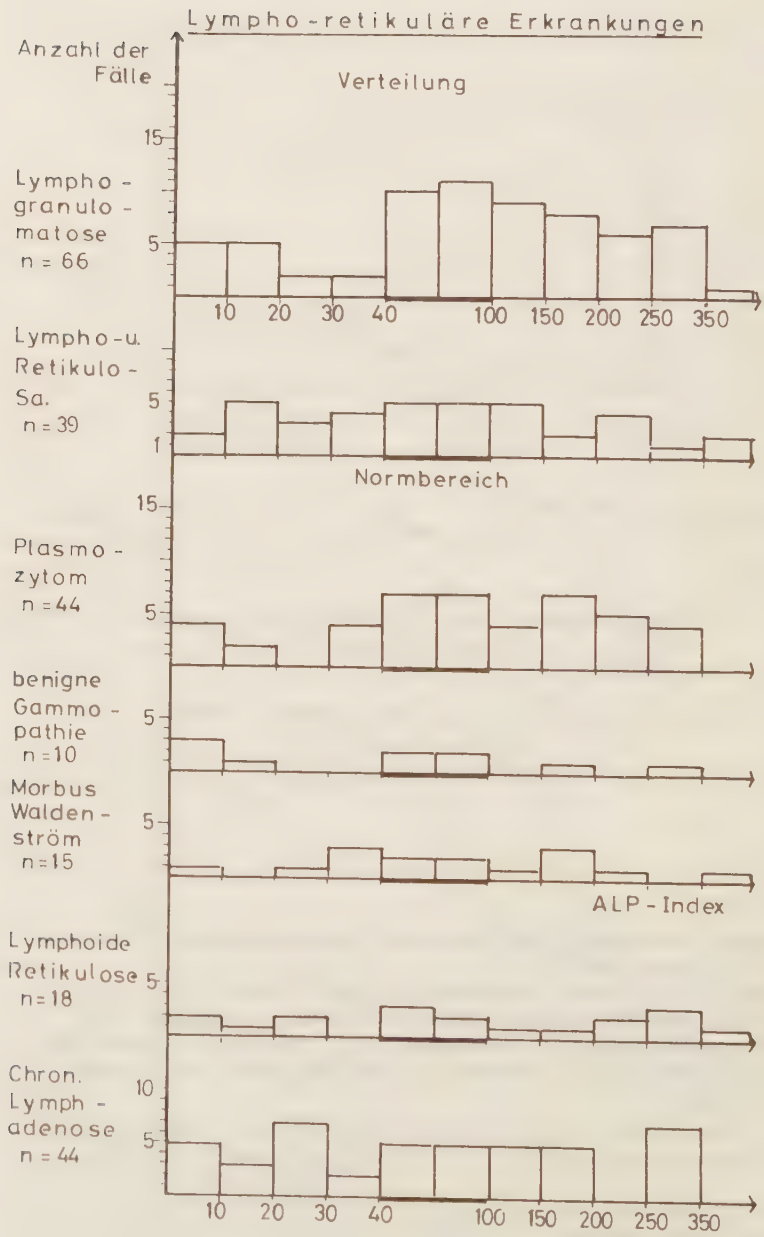


Abb. 3 :

Präfinale Verlaufsbestimmungen von 2 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML).
Ein Patient zeigt nach einer mehrmonatigen Behandlung mit Puri-Nethol (2, 5mg/kg) eher gleichbleibend normale bis hochnormale Fermentaktivität, der zweite Patient jedoch bei erst kurzdauerndem Krankheitsverlauf ohne eine solche Therapie deutlich ansteigende Fermentaktivität.


Lympho-retikuläre Erkrankungen
Anzahl der Fälle
Verteilung
15
5
Lympho-granulo-matose n = 66
10 20 30 40 100 150 200 250 350
Lympho-u. Retikulo-Sa. n = 39
5
1
Normbereich
15
Plasmo-zytom n = 44
5
benigne Gammo-pathie n = 10
5
Morbus Waldenström n = 15
5
ALP-Index
Lymphoide Retikulose n = 18
5
Chron. Lymph-adenose n = 44
10
5
10 20 30 40 100 150 200 250 350

Tab. 3 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten und vor und nach Beginn einer zytostatischen Therapie

Erkrankungen des lympho-retikulären Systems

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Lymphogranulomatose			
unbehandelt	27	126	23-229
vorbehandelt	39	121	43-200
vor Therapiebeginn	15	192	90-294
nach Therapiebeginn	26	168	74-261
Lympho- u. Retikulose-Sa.			
unbehandelt	27	92	0-187
vorbehandelt	12	124	11-236
vor Beginn einer Th.	6	132	55-210
nach Therapiebeginn	6	114	54-174
Plasmocytom			
unbehandelt	30	115	32-197
vorbehandelt	14	115	18-211
vor Therapiebeginn	10	79	0-162
nach Therapiebeginn	10	114	57-170
benigne Gammopathie			
unbehandelt	10	66	0-150
M. Waldenström			
unbehandelt	15	113	7-219
Retikulosen			
unbehandelt	15	137	15-259
vorbehandelt	-	-	-
vor Therapiebeginn	15	165	50-280
nach Therapiebeginn	15	135	43-227
CLL			
unbehandelt	33	99	0-198
vorbehandelt	11	104	24-184

VI. Lymphogranulomatose

Patientengut:

Es wurden 66 Patienten mit 46 Einzelbestimmungen und 20 Verlaufskontrollen untersucht.

Der Mittelwert der Fermentaktivität (s. Tab. 3) steigt von Stadium I bis Stadium IV kontinuierlich an (s. Tab. 4). Demgegenüber erscheint der Einfluß der zytostatischen Therapie unwesentlich (s. Tab. 3).

Fermentaktivitätsänderungen im Krankheitsablauf:

In Abhängigkeit von Aktivitätszeichen der Erkrankung: 5 Kranke in Remission zeigten einen normalen Index der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP). Im Schub der Krankheit mit den bekannten Aktivitätszeichen steigt auch die Fermentaktivität an. Allerdings fanden sich bei 7 Patienten in der Zeit der floriden Krankheit auch verminderte Aktivitäten der ALP.

Unter zytostatischer Therapie zeigten fortlaufende Kontrollen nur uncharakteristische Schwankungen des Ferments.

Präfinal ist die Fermentaktivität meist erhöht, in einigen Fällen auch erniedrigt. Das Verhältnis entspricht etwa der Verteilung der Indexwerte (s. Abb. S. 20). Der Anteil der Kranken, die in einem Zeitraum von 6 Monaten nach der ersten Bestimmung starben, war unter denen mit erhöhtem und denen mit erniedrigtem Index gleich groß.

VII. Lympho- und Retikulosarkome

Patientengut:

Es wurden 38 Patienten mit 25 Einzelbestimmungen und 13 Verlaufskontrollen untersucht. Die zugrundeliegenden Krankheitsbilder waren neben 33 Retikulo- und Lymphosarkomen bzw. -sarkomatosen auch 5 Sarkome unterschiedlicher Lokalisation.

Die Mittelwerte vor- und unbehandelter Kranker (s. Tab. 3) ergaben kein verwertbares Ergebnis. Bei 6 Kranken lag die Fermentaktivität nach Beginn einer zytostatischen Therapie etwas niedriger als vor Beginn dieser Therapie (s. Tab. 3). Die Fermentaktivität, im Durch-

schnitt der Patienten kaum erhöht, fand sich im Einzelfall umso höher, je ausgedehnter der Prozess war.

Aktivitätsänderungen im Krankheitsablauf: (s. Abb. 4)

Unter zytostatischer Therapie konnte man bei zwei Patienten ein auffälliges Verhalten der alkalischen Leukozyten phosphatase feststellen. Während im Falle des ersten Patienten, der zwar Herde im Skelett, aber keine Zeichen eines floriden Prozesses aufwies, die zuvor normale ALP-Aktivität unter der Therapie abfiel, stieg sie beim andern Patienten mit progredienter Erkrankung in der Folge noch an.

Präfinale ALP-Aktivität: Bei initial normalem Fermentindex überlebten die Kranken die folgenden 6 Monate, dagegen starben die Mehrzahl der Kranken mit erhöhtem Index in diesem Zeitraum, allerdings aber auch die Hälfte der Kranken mit erniedrigtem Index.

Andere Sarkome: Mit Ausnahme eines Neurofibrosarkoms im linken Oberbauch bei starkem Fieber und erhöhter BSG waren alle übrigen Sarkome von normaler ALP-Aktivität begleitet.

VIII. Plasmozytom

Patientengut:

44 Patienten wurden mit 26 Einzelbestimmungen und 18 Verlaufskontrollen untersucht.

Die Mittelwerte vor- und unbehandelter Patienten unterscheiden sich nicht. Dagegen scheint der direkte Einfluß der zytostatischen Therapie zu einer mäßigen Aktivitätssteigerung zu führen (s. Tab. 3).

Aktivitätsänderungen im Krankheitsablauf:

Unter zytostatischer Therapie reagierte initial erhöhte Fermentaktivität mit uncharakteristischen Schwankungen. Demgegenüber beobachtete man bei zunächst normaler ALP-Aktivität im Anschluß an die Gabe eines Zytostatikums (Alkeran) eine Zunahme des Fermentgehaltes.

Präfinale Fermentaktivität: Bei normalem ALP-Index überlebten die Patienten die folgenden 6 Monate, während etwa ein Drittel der Kranken mit erhöhter Fermentaktivität in diesem Zeitraum starb.

Besonderheiten: Ein Übergang eines Plamozytoms in eine Plasmazellenleukämie war vor einem Ansteigen normaler Werte auf erhöhte Werte des Aktivitätsindex begleitet. Ebenso vermehrt war die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase auch bei Komplikationen wie Nierenversagen und behandlungsbedingter Pancytopenie in je 3 Fällen. Verlaufskontrollen liegen hierbei nicht vor.

IX. M. Waldenström und benigne Gammopathie

Patientengut:
Es wurden 15 Patienten mit M. Waldenström und 10 Patienten mit benigner Gammopathie in überwiegend einzelnen Bestimmungen untersucht.
Der Mittelwert der Fermentbestimmungen beim M. Waldenström (s. Tab. 3) gleicht dem beim Plasmozytom und liegt deutlich über dem der benigne Gammopathie, der nicht erhöht ist. (Tab. 3).
Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:
Unter Leukeran wurde ein Abfall erhöhter Fermentaktivität beobachtet, bei Amyloidose und chronischer Niereninsuffizienz stieg die Phosphatasenaktivität von normalen Indexwerten auf erhöhte an.

X. Lymphoide Retikulose

Patientengut:
Es wurden 18 Patienten mit 8 Einzelbestimmungen und 10 Verlaufskontrollen untersucht.
Der Mittelwert der Bestimmungen ist deutlich erhöht (Tab. 3). Aus dem Vergleich von Bestimmungen vor und nach Beginn einer zytostatischen Therapie (Tab. 3) ist eine wenn auch nur geringe Tendenz zur Aktivitätsminderung der alkalischen Leukozytenphosphatase zu entnehmen.
Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:
Bei Langzeitkontrollen wurde in der Regel erhöhter wie erniedrigter

Index im Krankheitsablauf beibehalten, wie in einem Fall von 14 Verlaufskontrollen gesichert ist.

Präfinale ALP-Aktivität: Während von 8 Kranken mit erhöhter Fermentaktivität 4 innerhalb der folgenden 6 Monate starben, überlebten alle Kranken mit einem Aktivitätsindex unter 100 diesen Kontrollzeitraum.

XI. Chronische Lymphadenose

Patientengut:

Es wurden 44 Patienten mit 29 Einzelbestimmungen und 15 Verlaufskontrollen untersucht.

Der Mittelwert ist eher hochnormal als erhöht (Tab. 3). Zwischen vorbehandelten und unbehandelten Kranken ergab sich kein Unterschied in der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase.

Bei Verlaufskontrollen zeigten sich nur uncharakteristische Schwankungen.

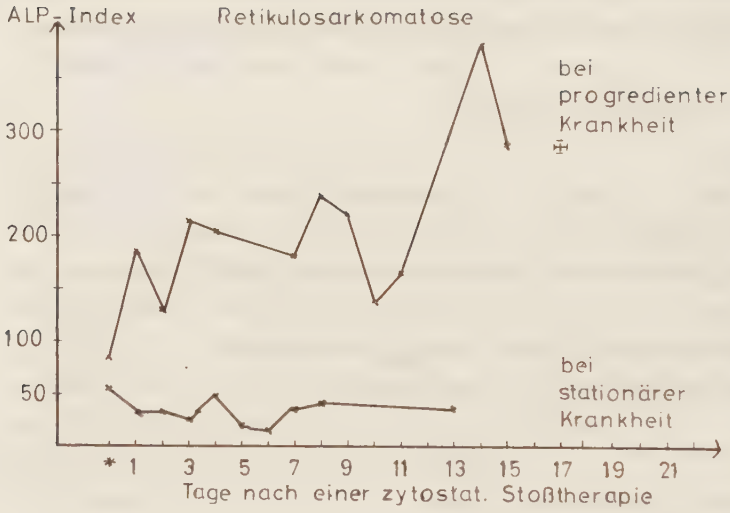


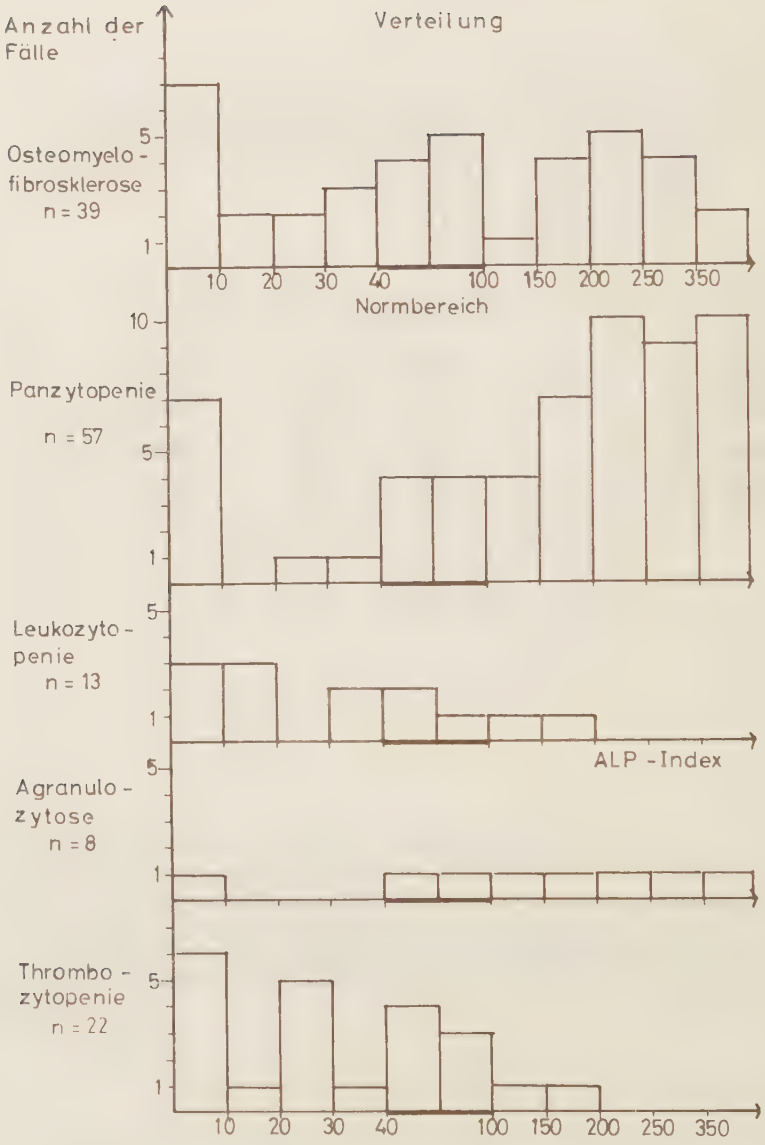
Abb. 4 * " "

Abb. 4 :

Verlaufsbestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase bei 2 Kranken mit Retikulosarkomatose.
Nach einer einmaligen Endoxangabe von 30mg/kg findet sich bei einem Patienten mit progredientem Krankheitsprozeß ein starker Aktivitätsanstieg des Fermentes, bei einem zweiten Patienten, dessen Krankheit zu diesem Zeitpunkt stationär war, jedoch eher niedrige Fermentaktivität.

Tab. 4 Mittelwerte und Streubereiche der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) in den Stadien I - IV bei der Lymphogranulomatose.

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Stadium I	3	61	44- 78
Stadium II	11	113	14-212
Stadium III	15	128	19-237
Stadium IV	34	145	46-244


Anzahl der Fälle
Verteilung
Osteomyelofibrosklerose n = 39
Panzytopenie n = 57
Leukozytopenie n = 13
Agranulozytose n = 8
Thrombozytopenie n = 22
Normbereich
ALP -Index
10 20 30 40 100 150 200 250 350
1
5
10

XII. Osteomyelofibrose bzw. -sklerose

Patientengut:

Es wurden 39 Patienten mit 22 Einzel- und 17 wiederholten Bestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht.

Der Mittelwert (s. Tab. 5) ist nur gering erhöht. Die Verteilung (s. Abb. S. 28) zeigt beinahe ebensoviele Fermentbestimmungen mit erniedrigtem Index wie mit erhöhtem.

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

Erniedrigte wie erhöhte Fermentaktivität bleibt meist während des Krankheitsablaufes bestehen. Ein deutliches Ansteigen der Fermentaktivität in einem begrenzten Zeitraum wurde bei einem Patienten mit rezidivierenden Milzinfarkten und einem weiteren Patienten mit sekundärer Osteomyelosklerose bei einem Plasmozytom beobachtet. 2mal kam es unter Besserung zur Normalisierung des Index.

Präfinale Fermentaktivität: Bei erhöhter Fermentaktivität starben 4 von 16 Kranken, bei erniedrigter dagegen einer von 14 innerhalb der folgenden 3 Monate. Bei normalem Index befand sich kein Patient in einem präfinalen Stadium.

XIII. Pancytopenie

Patientengut:

Es wurden 57 Patienten mit 30 Einzel- und 27 wiederholten Bestimmungen untersucht. Dabei liegt zugrunde eine idiopathische Pancytopenie oder nicht geklärte Genese in 39 Fällen, eine Pancytopenie im Verlauf von Hämoblastosen in 8 Fällen, eine splenogene Markhemmung in 4 Fällen; in 3 Fällen war eine toxische Ursache, in 3 Fällen eine Fanconie-Anämie nachgewiesen.

Der Mittelwert der Fermentbestimmungen (s. Tab. 5) ist stark erhöht, die Verteilung zeigt überwiegend Bestimmungen erhöhter Indexwerte (s. Abb. S. 28). In 7 von 57 Fällen fand sich die Fermentaktivität jedoch eindeutig erniedrigt; bei 4 dieser Patienten bestand eine splenogene Markhemmung.

Zwischen dem Ausmaß der Anämie, Leukozytopenie und Thrombozyto-

penie und der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase konnte ein eindeutiger Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Aktivitätsveränderungen im Krankheitsablauf:

Wie auch die Abb. 6 zeigt, bleibt ein erniedrigter Fermentaktivitätsindex während des Krankheitsablaufes erhalten; dasselbe gilt für erhöhte Fermentaktivität, die jedoch eher Schwankungen unterworfen ist als erniedrigte.

Präfinale Fermentaktivität: Bei vermehrter Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase starben 10 von 40 Kranken innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Fermentbestimmung, von 17 Kranken mit normaler oder erniedrigter Fermentaktivität starb nur einer bei Knochenmarksveränderungen wie bei Osteomyelosklerose.

Besonderheiten: 7 von 19 Patienten mit einer Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase über einem Indexwert von 250 litten unter einem klinisch besonders schweren Krankheitsbild bei superinfizierten Gewebsnekrosen mit intermittierenden Temperaturen, generalisierter hämorrhagischer Diathese und cerebralen Blutungen.

An dieser Stelle seien noch 3 Fälle einer Pancytopenie bei einer Speicherkrankheit genannt. In 2 Fällen lag ein M. Gaucher vor; die Fermentaktivität war einmal erhöht, einmal normal. Bei einer Retikulo-Xanthomatose mit Pancytopenie fand sich ebenfalls eine deutlich erhöhte Fermentaktivität.

VIV. Medikamentös-allergische Agranulozytose

Patientengut:

Es wurden 8 Patienten mit insgesamt 18 Bestimmungen untersucht.

Der Mittelwert (s. Tab. 5) ist deshalb nicht ganz eindeutig verwertbar, weil die Höhe der Fermentaktivität anscheinend auch vom Zeitpunkt der Fermentbestimmung nach Beginn der Agranulozytose abhängig ist.

Fermentaktivitätsänderungen im Krankheitsablauf:

Wie die Abb. 5 zeigt, findet sich die höchste Fermentaktivität kurze Zeit nach dem Granulozytensturz. In der Folgezeit sinkt sie stetig ab. Etwa zwischen dem 10-ten und dem 16-ten Tag erreicht die Fermentaktivität den Normbereich.

XV. Leukozytopenie

Patientengut:

Es wurden 13 Patienten mit je einer Fermentbestimmung untersucht. 9mal ließ sich die Ursache der Leukopenie nicht näher klären; 2mal bestand eine splenogene Markhemmung bei Milzvenenthrombose und M. Felty, 2mal war die Ursache eine arzneimittel-toxische Reaktion. Die Leukozytenzahlen lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 1500 und 3700 pro cmm.

Der Mittelwert (s. Tab. 5) liegt im Gegensatz zur Panzytopenie und Agranulozytose im Normbereich und in der Verteilung (s. Abb. S. 28) überwiegen normale und erniedrigte Fermentaktivitäten.

XVI. Thrombozytopenie

Patientengut:

22 Patienten wurden mit je einer Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht. Bei 15 Patienten bestand ein M. Werlhof, bei 2 Patienten eine infektallergische Thrombozytopenie und bei 5 Patienten konnte die Ursache der Thrombopenie nicht geklärt werden.

Der Mittelwert der Fermentbestimmungen ist niedernormal (s. Tab. 5). Nur in 2 Fällen fand sich erhöhte Fermentaktivität (s. Abb. S. 28): bei gleichzeitig bestehender hämolytischer Anämie und einmal wenige Tage nach einem unstillbaren Nasenbluten.

Tab. 5 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Erkrankungen, die die Zahl der Blutzellen betreffen

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Osteomyelosklerose	39	119	0-239
Pancytopenie	57	197	62-232
Leukopenie	13	51	0-102
Agranulocytose	8	182	36-328
Thrombopenie	22	48	1- 94

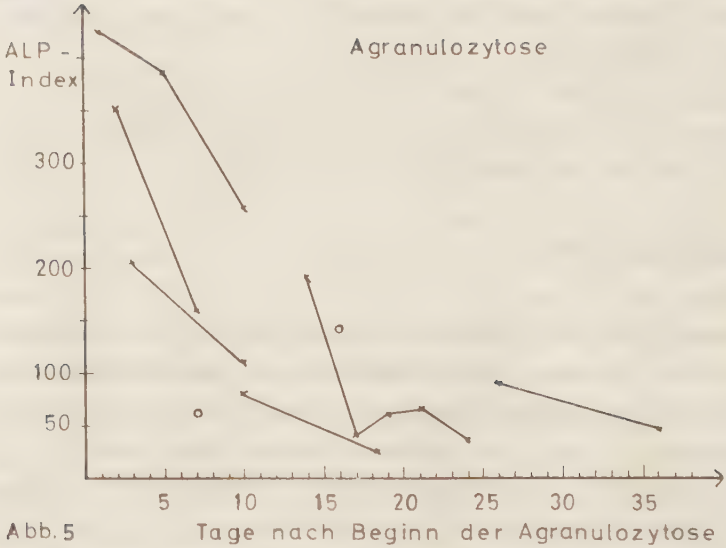


Abb. 5

Abb. 5:

Verlaufs- und Einzelbestimmungen der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase bei 8 Patienten mit Agranulozytose.
Im Krankheitsablauf normalisiert sich die zunächst stark erhöhte Fermentaktivität.

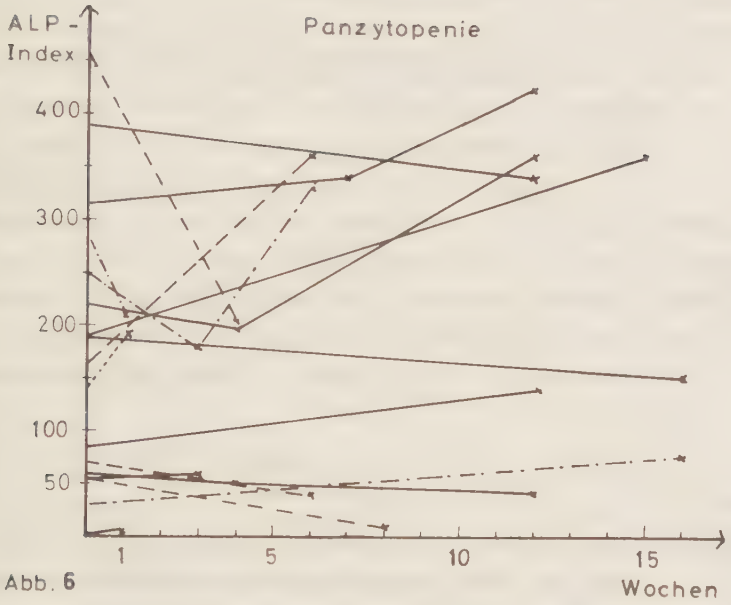
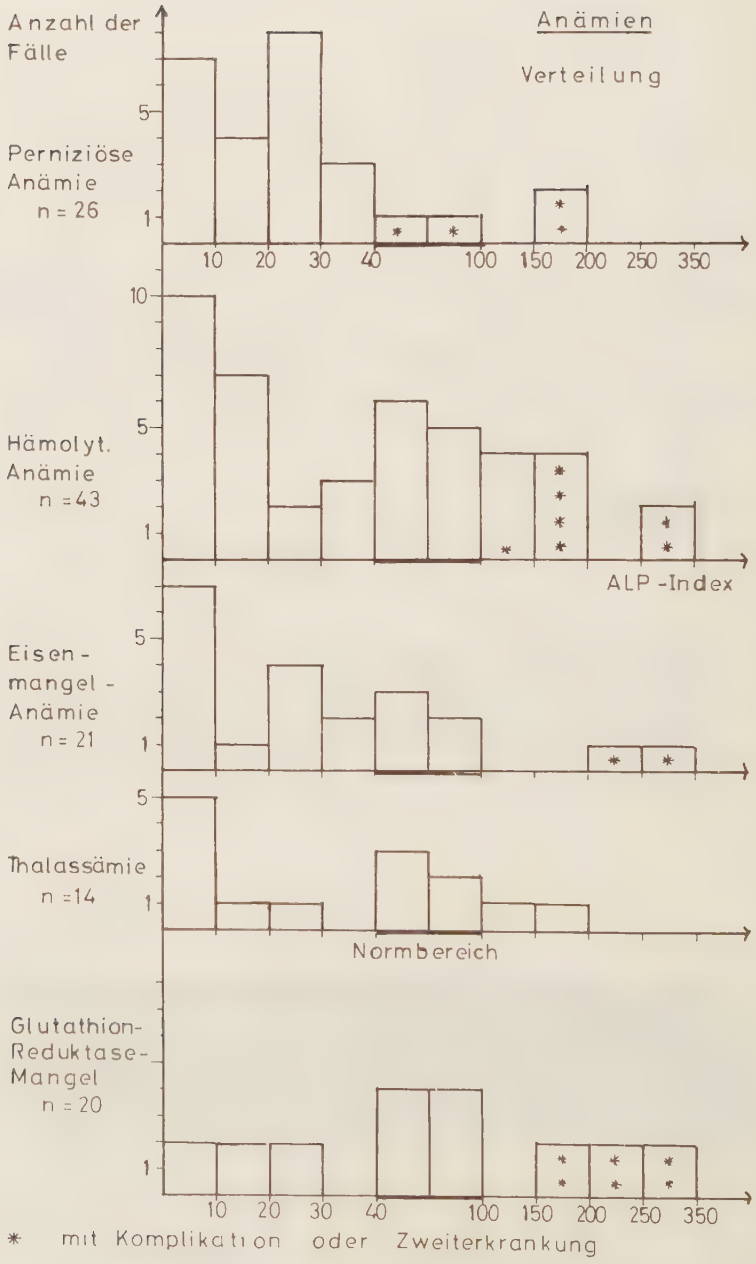


Abb. 6

Abb. 6 :

Verlaufsbestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) bei 17 Patienten mit Pancytopenie.
In der Regel bleibt sowohl eine erhöhte als auch eine normale Fermentaktivität im Krankheitsablauf bestehen. Allerdings sind Verläufe mit nicht erhöhter Fermentaktivität im Verhältnis zu solchen mit erhöhter Fermentaktivität seltener, als in der Darstellung zum Ausdruck kommt.


Anämien
Verteilung
Anzahl der Fälle
Perniziöse Anämie n = 26
Hämolyt. Anämie n = 43
Eisen-mangel-Anämie n = 21
Thalassämie n = 14
Glutathion-Reduktase-Mangel n = 20
ALP-Index
Normbereich
10 20 30 40 100 150 200 250 350
* mit Komplikation oder Zweiterkrankung

XVII. Perniziöse Anämie

Patientengut:

Es wurden 26 Patienten mit 12 Einzel- und 14 wiederholten Bestimmungen untersucht.

Der Mittelwert aus Fermentbestimmungen von 22 Patienten ist deutlich erniedrigt (s. Tab. 6). Weitere 4 Patienten wiesen als einzige eine vermehrte Fermentaktivität auf (s. Abb. S. 34); sie litten an zusätzlichen Erkrankungen wie ein Harnwegsinfekt in 2 Fällen, einer Bronchopneumonie und einer akuten myeloischen Leukämie.

Fermentaktivitätsänderungen im Krankheitsablauf:

Bei 8 Patienten mit fortlaufenden Kontrollen über einen längeren Zeitabschnitt zeigten sich in 4 Fällen ausschließlich erniedrigte Fermentaktivität, in weiteren 4 Fällen aber auch vereinzelt einmal niedernormale Indexwerte. Ein Zusammenhang zum Einsatz einer Vitamin-B-12-therapie bestand nicht.

XVIII. Hämolytische Anämie

Patientengut:

Bei 43 Patienten wurde die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase in 30 Einzel- und 14 wiederholten Bestimmungen untersucht. 12mal lag ein familiärer Kugelzellikterus vor, 2mal eine Marchiafava-Anämie, 15mal eine erworbene hämolytische Anämie. Einmal bestand eine hämolytische Anämie bei einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel, bei weiteren 13 Kranken konnte die Ursache nicht geklärt werden.

Die Retikulozytenzahlen lagen zum Zeitpunkt der Fermentbestimmung zwischen 40 und 400‰.

Der Mittelwert der Fermentbestimmungen von 36 Kranken findet sich im unteren Normbereich (s. Tab. 6). Bei den übrigen 7 Kranken lag eine erhöhte Fermentaktivität vor; gleichzeitig bestand bei ihnen eine zweite Erkrankung, die möglicherweise die Ursache der Aktivitätszunahme ist. Es handelt sich dabei um eine chronische Lymphadenose, eine Gravida mens VIII, ein metatstasierendes Magenkarzinom, eine

akute Stirnhöhlenentzündung, eine Granulozytopenie bei einer chronischen Hepatitis und um eine Leberzirrhose in 2 Fällen.
Hämolytische Anämie bei GR-Mangel folgt unter XXI.

XIX. Eisenmangel-Anämie

Patientengut:
Es wurden 21 Patienten mit meist nur je einer Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht.
Der Mittelwert der Fermentbestimmungen (s. Tab. 6) liegt an der unteren Normgrenze. Allerdings sind hierbei die Fermentbestimmungen von 2 Patienten nicht berücksichtigt, die bei einem gleichzeitig bestehenden M. Boeck, bzw. einem Hypernephrom, das in die Gefäße eingebrochen war, sehr hohe Fermentaktivität aufwiesen.

XX. Thalassämie

Patientengut:
Es wurden 14 Patienten mit meist nur einer Bestimmung untersucht.
Der Mittelwert liegt wie der der hämolytischen Anämie im unteren Normbereich.

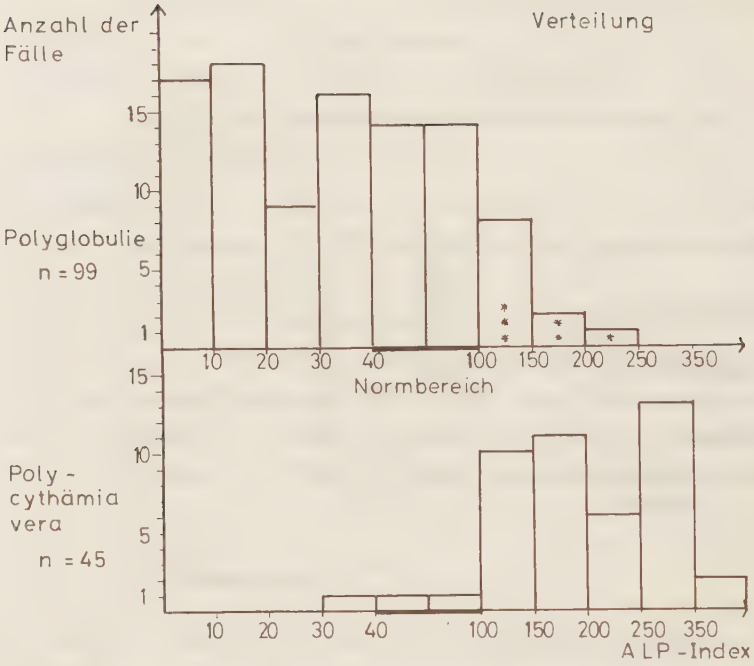
XXI. Glutathion-Reduktase-Mangel

Es wurden 20 Patienten mit meist nur einer Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht.
Die Verteilung (s. Abb. S. 34) zeigt in gleicher Weise erniedrigte wie erhöhte Indexwerte. Bei ersteren handelt es sich um eine reine Anämie bei Enzymmangel, bei letzteren um eine Pancytopenie.

Tab. 6 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Anämien

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Perniziöse Anämie	22	18	12- 24
$K^{+)}$	26	35	0-122
Hämolytische Anämie	36	47	0- 99
$K^{+)}$	43	71	0-143
Eisenmangel-Anämie	19	32	2- 62
$K^{+)}$	21	53	0-125
Thalassämie	14	47	0- 94
Glutathion-Reduktase-mangel	20	95	1-191

$K^{+)}$: mit Komplikationen



Tab. 7 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Polycythämia vera und Polyglobulie

ALP	n	x	2s
Polycythämia vera	32	215	131-299
vorbehandelt	13	187	119-255
Polyglobulie	93	40	9- 71
$K^{+)}$	99	47	2- 92

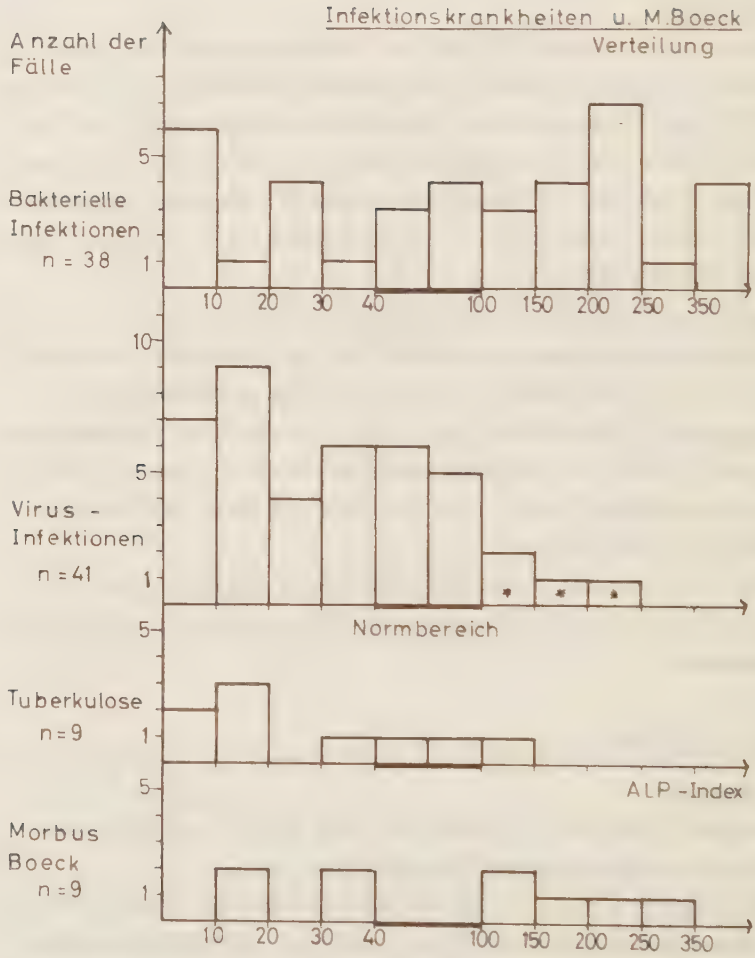
$K^{+)}$: mit Komplikationen

XXII. Polycythämia vera

Patientengut:
Es wurde bei 44 Patienten die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase in 27 Fällen je einmal, in 17 Fällen wiederholte Male bestimmt.
Der Mittelwert unbehandelter Patienten ist sehr stark erhöht (s. Tab. 7) und liegt bei behandelten Patienten etwas darunter. In der Verteilung (s. Abb. S. 38) war der Anteil vorbehandelter Patienten 9 von 23 mit einem Aktivitätsindex unter 200, dagegen nur 4 von 21 mit einem Aktivitätsindex über 200.
Aktivitätsänderungen im Krankheitsablauf:
Starke Aktivitätsschwankungen waren nicht zu verzeichnen, vor allem sank die Fermentaktivität im Verlauf nicht zum Normbereich ab.
Besonderheiten: Wie bei der Osteomyelosklerose findet man auch hier bei rezidivierenden Milzinfarkten einen hohen Aktivitätsindex; dies zeigt ein Patient mit einem Index über 300, der kurze Zeit nach den Milzinfarkten auf 180 abfiel.
Zwischen den Veränderungen der Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenzahl und der Fermentaktivität bestand kein gesicherter Zusammenhang.

XXIII. Polyglobulie

Patientengut:
Es wurden 99 Patienten mit meist nur einer Bestimmung untersucht. Der Hb-Wert lag dabei in der Mehrzahl über 18g%.
Der Mittelwert (s. Tab. 7) der Fermentbestimmungen liegt im unteren Normbereich und unterscheidet sich damit deutlich von dem der Polycythämie vera. Bei der Mittelwertsberechnung für das komplikationslose Krankheitsbild wurden Bestimmungen von 6 Patienten nicht berücksichtigt: 3mal bestand ein Harnwegsinfekt, einmal eine Pneumonie, einmal ein cerebraler Infekt und einmal ein Angina-pectoris-Anfall. In allen Fällen war die Fermentaktivität erhöht.



* mit Komplikation oder Zweiterkrankung

XXIV. Bakterielle Infektionen

Patientengut:

Es wurden 38 Patienten mit meist nur einer Bestimmung untersucht. Zugrunde liegen Infektionen des Magen-Darm-Traktes und der Harnwege, bakterielle Pneumonie, Staphylococcen- und Streptococcensepsis, Abszesse und superinfizierte Gewebsnekrosen.

Der Mittelwert (s. Tab. 8) ist deutlich erhöht, wenn auch die Verteilung (s. Abb. S. 40) eine breite Streuung der Indexwerte erkennen läßt. Alle septischen Krankheitsbilder, alle Abszesse und superinfizierten Nekrosen waren mit Ausnahme einer Coli-Sepsis, die zum Zeitpunkt der Fermentbestimmung bereits beherrscht war, von erhöhter Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase begleitet. Dagegen zeigten andere Infektionen wie Thrombophlebitits, Harnwegsinfekte, Enteritis Gärtner, Endocarditis lenta, Typhus abdominalis, Cholangitis u. a. überwiegend nicht erhöhte Fermentaktivität.

XXV. Virusinfektionen

Patientengut:

41 Patienten wurden untersucht. Bei 12 Patienten lag eine infektiöse Mononucleose vor, bei 9 Patienten eine Virushepatitis, bei 3 eine Viruspneumonie und bei weiteren 3 Patienten eine Virusmeningoencephalitis. Bei 9 Patienten bestanden verschiedene andere Virusinfekte und bei den übrigen 4 Patienten gab ein fieberhafter Infekt mit einem lymphomonocytären Blutbild Anlaß zum Verdacht auf eine Virusinfektion.

Der Mittelwert (s. Tab. 8) aus 38 Fermentbestimmungen ist eher niedrig und unterscheidet sich damit deutlich vom erhöhten Mittelwert der bakteriellen Infekte.

Von 3 Patienten mit erhöhter Aktivität konnte nur bei einer Patientin eine Ursache für die Aktivitätserhöhung festgestellt werden: sie hatte wenige Tage zuvor entbunden. Bei einem anderen Patienten bestand eine sehr ausgeprägte Granulozytopenie bei einer infektiösen Mononucleose, bei einem weiteren Patienten mit erhöhtem Index war die Virusinfektion nicht ganz gesichert.

XXVI. Tuberkulose und M. Boeck

Patientengut:

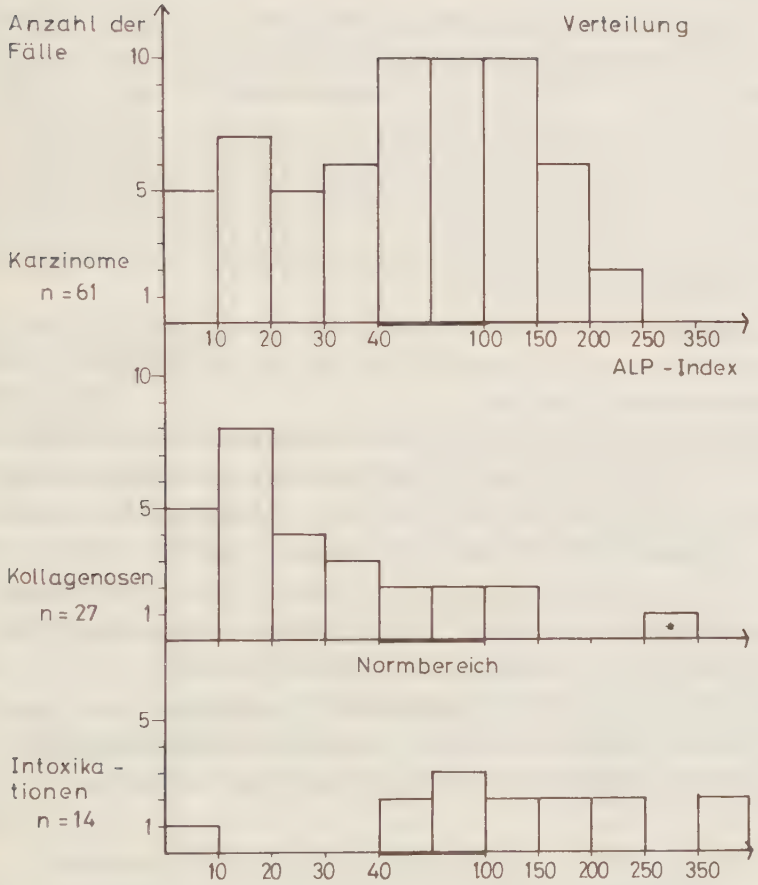
Es wurden 9 Patienten mit Tuberkulose, davon 7mal Lungentuberkulose und 2mal Meningitis tuberkulosa und 9 Patienten mit M. Boeck untersucht.

Der Mittelwert bei der Tuberkulose, der eher erniedrigt ist (s. Tab. 8), unterscheidet sich eindeutig von dem erhöhten beim M. Boeck. Während 8 von 9 Fermentbestimmungen bei der Tuberkulose normalen und erniedrigten Index zeigen, sind beim M. Boeck 5 von 9 Aktivitätsbefunden erhöht, nur 4 erniedrigt (s. Abb. S. 40).

Ein Index von 447 fand sich bei einem Patienten mit einer akuten Verlaufsform des M. Boeck mit hohem Fieber, ausgeprägten entzündlichen Zeichen und akuten rheumatischen Beschwerden.

Tab. 8 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Infektionskrankheiten und M. Boeck

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Bakterielle Infektionen	38	132	9-255
Virusinfektionen	38	34	8- 60
$K^{+)}$	41	43	0- 88
Tuberkulose	9	38	0- 78
M. Boeck	9	151	



* mit Komplikation oder Zweiterkrankung

XXVII. Karzinome

Patientengut:
Es wurden 71 Patienten mit meist nur einer Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht. Bei 5 Patienten mit einem Bronchialkarzinom wurden Kontrollen der Fermentaktivität während eines längeren Zeitraumes durchgeführt. Neben den in der Tab. 9 aufgeführten Karzinomen liegt noch ein Pancreaskopfkarzinom vor bei 3 Patienten, eine Metastasierung bei unbekanntem Primärtumor bei 5 Patienten, ein Phäochromozytom bei 2 Patienten und verschiedene andere Karzinome unterschiedlicher Lokalisation.
Der Mittelwert aller Fermentbestimmungen (s. Tab. 10) liegt im Normbereich; der Mittelwert vorbehandelter Patienten unterscheidet sich von letzterem kaum (s. Tab. 10).
Unter zytostatischer Behandlung (Endoxanstoß) stieg die Fermentaktivität in den ersten 2-3 Tagen nach der Verabreichung des Medikaments leicht an, fiel ab dem 5-ten Tag deutlich ab und nahm ab dem 8-ten Tag zunächst überschießend wieder zu (s. a. Müller 1964).
Die Fermentaktivität bei Metastasierung: Bei erhöhter Fermentaktivität lagen bei 90% der Kranken bereits erkennbare Metastasen vor, bei normalem Index nur in weniger als der Hälfte der Fälle.
Präfinale Fermentaktivität: Bei erhöhter Fermentaktivität starben etwas mehr als die Hälfte der Patienten innerhalb der darauffolgenden 6 Monate, bei nicht erhöhter jedoch nur etwa jeder 7-te Patient.

Tab. 9 Mittelwerte und Sterubereiche der ALP bei verschiedenen Karzinomen

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Hypernephrom	5	101	14-188
Mamma-Ca.	7	93	33-153
Seminom	4	79	8-150
Intestinal-Ca.	9	66	15-117
Bronchial-Ca.	12	50	11- 89

XXVIII. Kollagenosen

Patientengut:

Bei 27 Patienten, darunter 12 mit einem Lupus erythematodes disseminatus, wurde die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht.

Der Mittelwert (s. Tab. 10) ist eher niedrig, wie auch die Verteilung (s. Abb. S. 43) eine Tendenz zu erniedrigten Indexwerten zeigt. Der eine sehr hohe Wert stammt von einem Patienten, bei dem es im Verlauf eines akuten rheumatischen Fiebers zu einer Agranulozytose kam.

XXIX. Intoxikationen

Patientengut:

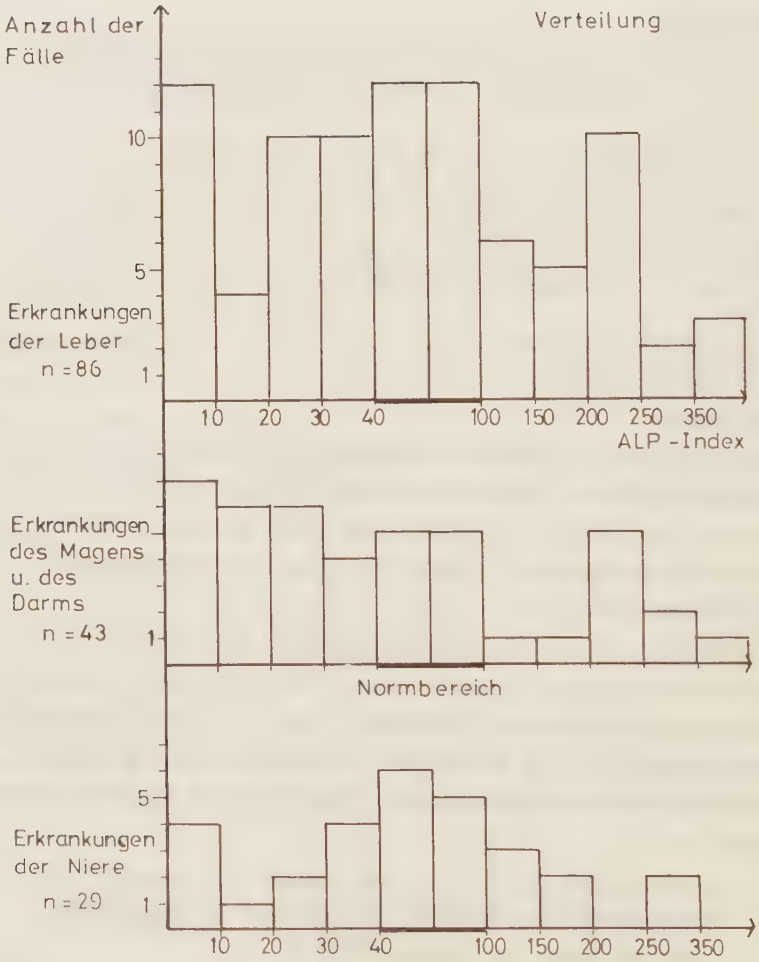
Bei 14 Patienten mit verschiedenen akuten Vergiftungen wurde die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase untersucht. Es handelt sich dabei um eine Vergiftung an Quecksilber, eine an Perchloräthylen, eine Botulismusintoxikation, 2 Arzneimittel- und 4 Pilzvergiftungen und 5 Comata hepatica.

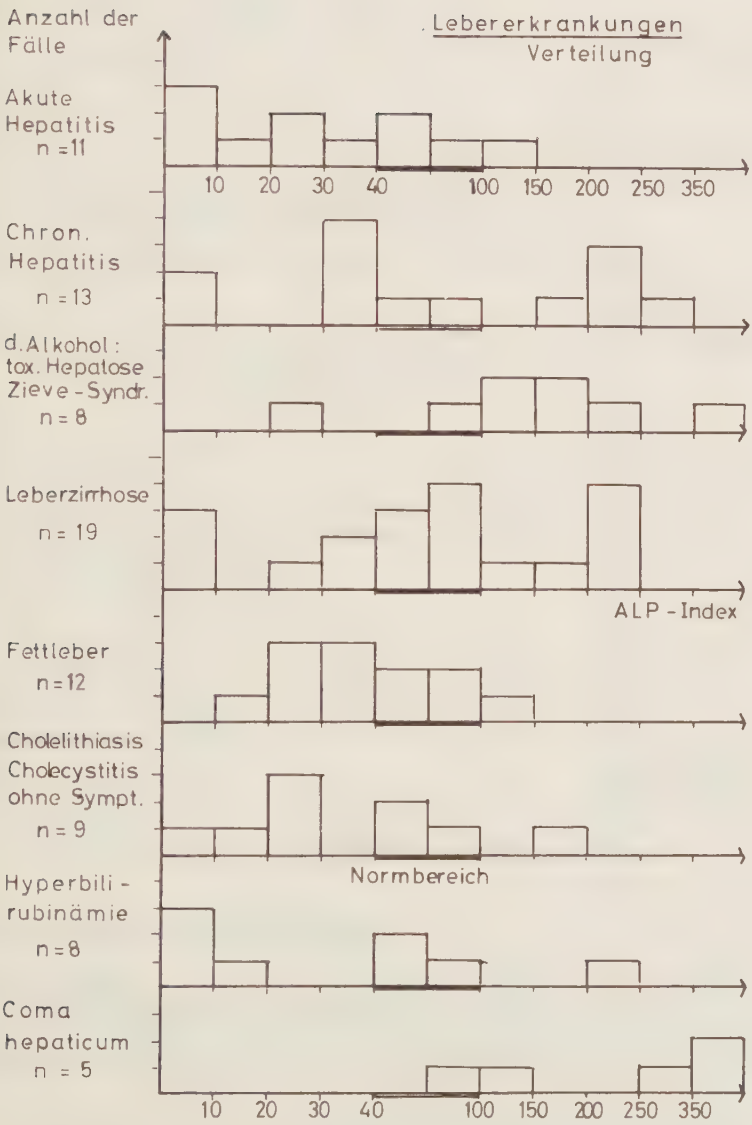
Der Mittelwert der Fermentbestimmungen (s. Tab. 10) ist deutlich erhöht. Hohe Indexwerte fanden sich vor allem beim Lebercoma und schweren Pilzvergiftungen. Nicht erhöht war sie bei einer Quecksilbervergiftung (erniedrigter Wert in der Verteilung, s. Abb. S. 43), bei leichteren Vergiftungszuständen oder wenn die akuten Symptome abgeklungen waren.

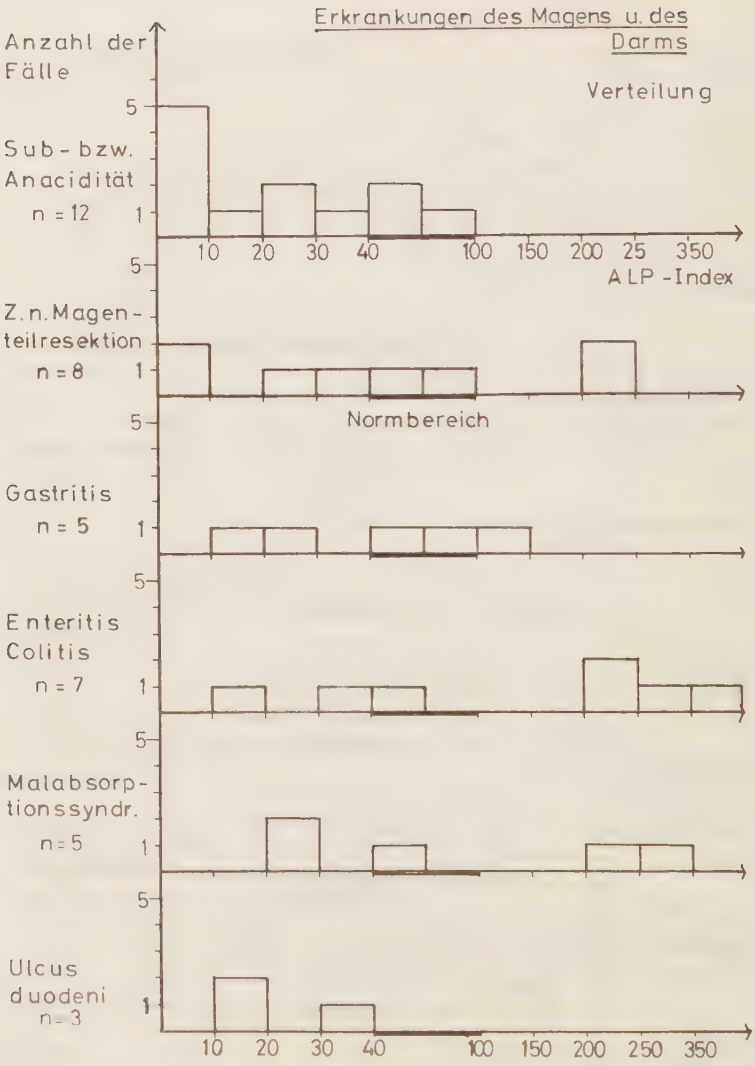
Tab. 10 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Karzinomen, Kollagenosen und Intoxikationen

ALP	n	x	2s
Karzinome	61	76	14-138
vorbehandelte	10	88	18-158
Kollagenosen	26	36	0- 75
$K^{+)}$	27	44	0-102
Intoxikationen	14	139	34-244

$K^{+)}$: mit Komplikationen


Anzahl der Fälle
Verteilung
10
5
1
Erkrankungen der Leber n = 86
10 20 30 40 100 150 200 250 350
ALP - Index
Erkrankungen des Magens u. des Darms n = 43
1
Normbereich
5
1
Erkrankungen der Niere n = 29
10 20 30 40 100 150 200 250 350


Anzahl der Fälle
Lebererkrankungen
Verteilung
Akute Hepatitis n = 11
Chron. Hepatitis n = 13
d. Alkohol: tox. Hepatose Zieve-Syndr. n = 8
Leberzirrhose n = 19
Fettleber n = 12
Cholelithiasis Cholecystitis ohne Sympt. n = 9
Hyperbili-rubinämie n = 8
Coma hepaticum n = 5
10 20 30 40 100 150 200 250 350
ALP - Index
Normbereich


Erkrankungen des Magens u. des Darms
Verteilung
Anzahl der Fälle
Sub- bzw. Anacidität
n = 12
Z. n. Magenteilresektion
n = 8
Gastritis
n = 5
Enteritis Colitis
n = 7
Malabsorptionssyndr.
n = 5
Ulcus duodeni
n = 3
5
1
10 20 30 40 100 150 200 25 350
ALP - Index
Normbereich
10 20 30 40 100 150 200 250 350

XXX. Hepatopathien

Patientengut:

Es wurden bei 86 Patienten mit Lebererkrankungen Bestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase durchgeführt. Die zugrundeliegenden Krankheitsbilder gehen aus Tab. 11 hervor.

Der Mittelwert aller Fermentbestimmungen liegt im Normbereich (s. Tab. 13); die Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder fallen z. T. unterschiedlich aus (s. Tab. 11).

Die Verteilung der Indexwerte einzelner Krankheiten s. Abb. S. 47.

Tab. 11 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege

ALP	n	$\bar{x}$	2s
akute Hepatitis [+)]	9	38	2- 74
chronische Hepatitis	13	117	18-216
Alkoholbedingter Leberschaden (Zieve-Syndrom, toxische Hepatose)	7	159	26-292
Leberzirrhose	19	95	17-173
Fettleber	12	48	21- 75
Cholelithiasis, Cholecystitis ohne Symptome	12	43	0- 88
Hyperbilirubinämie	8	52	0-119
Coma hepaticum [++)]	5	217	97-337
Leberechinococcus	1	Index 239	

XXXI. Magen-Darm-Erkrankungen

Patientengut:

Es wurden bei 43 Patienten mit Erkrankungen des Magen oder des Darmes Bestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase durchgeführt.

[+)] : Diese Fälle wurden schon bei den Virusinfektionen aufgeführt.

[++)] : Diese Fälle wurden auch bei den Intoxikationen beschrieben.

Die verschiedenen Krankheitsbilder und die Mittelwerte ihrer Fermentbestimmungen gehen aus Tab. 12 hervor, die Verteilung aus Abb. S. 47.

Der Mittelwert und die Verteilung aller Fermentbestimmungen (s. Tab. 13 und Abb. S. 47) ist uncharakteristisch.

Tab. 12 Mittelwerte und Streubereiche der ALP bei Erkrankungen des Magens und des Darmes

ALP	n	$\bar{x}$	2s
Magen alle	25	53	0-116
Sub- bzw. Anacidität	12	29	0- 58
Z. n. Magenteilresektion	8	82	0-175
Gastritis	5	67	13-121
Darm alle	18	116	0-235
Enteritis, Colitis +)	7	170	34-306
Malabsorptionssyndrom	5	121	0-247
Ulcus duodeni	3	29	15- 43
Subileus	1	Index 163	

+): Diese Fälle wurden unter den bakteriellen Infekten bereits aufgeführt.

XXXII. Nephropathien

Patientengut:

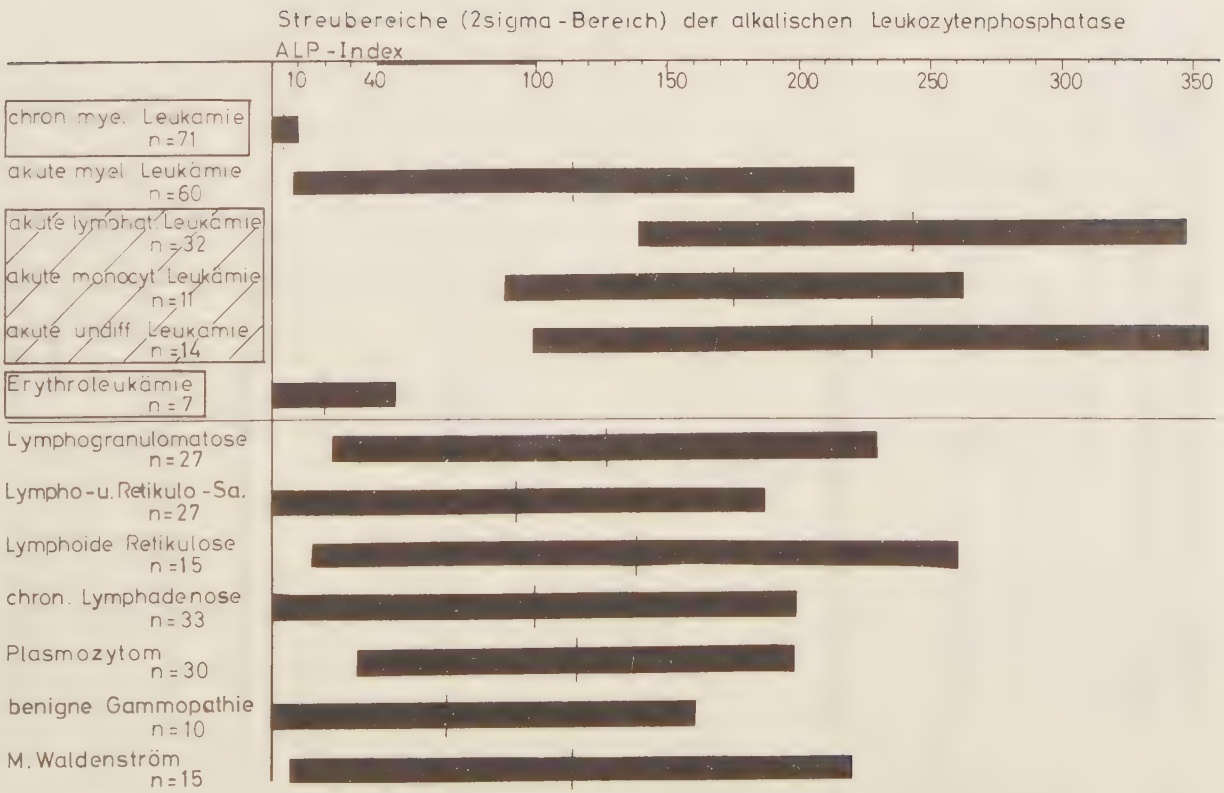
Es wurden 29 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen der Niere untersucht.

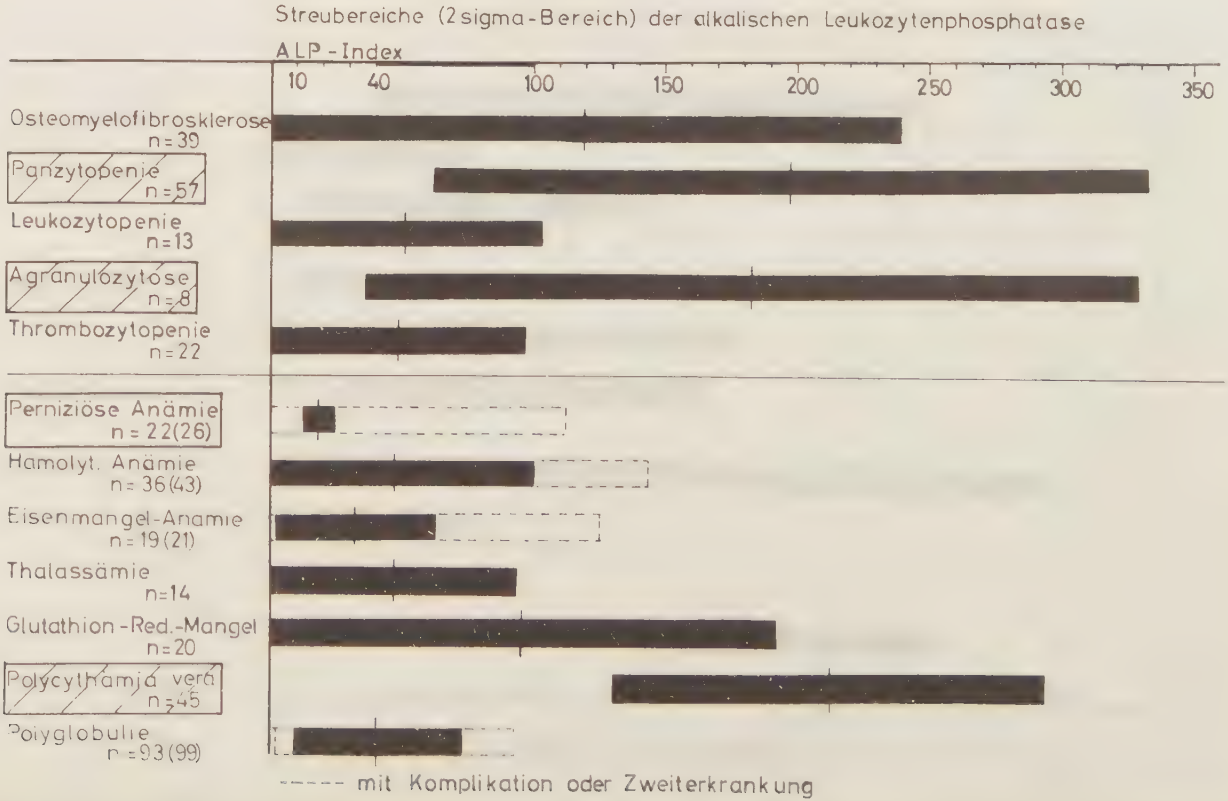
Die breite Streuung (s. Abb. S. 46) bei unauffälligem Mittelwert (s. Tab. 13) weist darauf hin, daß hier einzelne, von der Mehrzahl stark abweichende Bestimmungen enthalten sind. Solche sind Indexwerte über 250 bei einem Kranken mit intermittierenden Fieberschüben bei Pyelonephritis und bei einem zweiten Patienten zur Zeit einer Entwicklung multipler Embolien im Mesenterialbereich und Zwischenhirn. Dagegen war die Fermentaktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase bei Urämie und Nierenversagen nur mäßig erhöht.

Tab. 13 Mittelwerte und Streubereiche der ALP [+)] bei Erkrankungen der Leber, des Magens und des Darmes, und bei Nierenerkrankungen

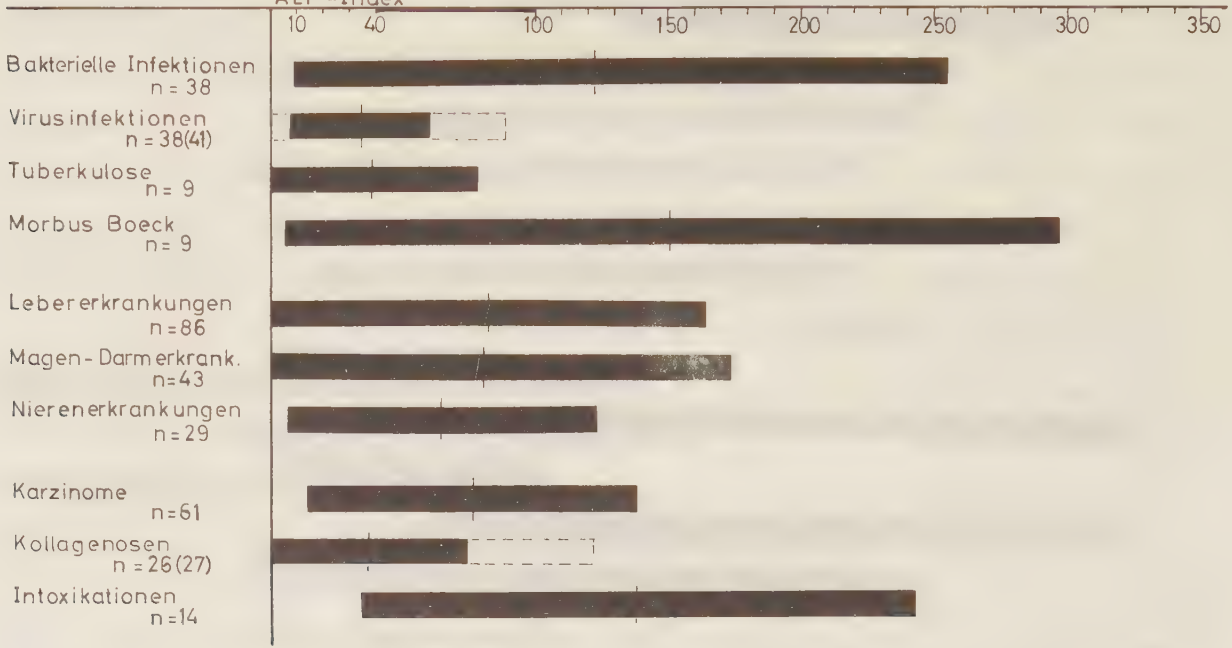
ALP	n	$\bar{x}$	2s
Leber	86	82	0-164
Magen-Darm-Trakt	43	80	0-174
Niere	29	64	6-123

ALP[+)] : alkalische Leukozytenphosphatase


Streubereiche (2sigma-Bereich) der alkalischen Leukozytenphosphatase
ALP-Index
10
40
100
150
200
250
300
350
chron mye. Leukämie n=71
akute myel Leukämie n=60
akute lymphat. Leukämie n=32
akute monocyt Leukämie n=11
akute undiff Leukämie n=14
Erythroleukämie n=7
Lymphogranulomatose n=27
Lympho-u. Retikulo-Sa. n=27
Lymphoide Retikulose n=15
chron. Lymphadenose n=33
Plasmozytom n=30
benigne Gammopathie n=10
M. Waldenström n=15


Streubereiche (2sigma-Bereich) der alkalischen Leukozytenphosphatase
ALP-Index
10
40
100
150
200
250
300
350
Osteomyelofibrosklerose n=39
Panzytopenie n=57
Leukozytopenie n=13
Agranulozytose n=8
Thrombozytopenie n=22
Perniziöse Anämie n=22(26)
Hamolyt. Anämie n=36(43)
Eisenmangel-Anamie n=19(21)
Thalassämie n=14
Glutathion-Red.-Mangel n=20
Polycythämia vera n=45
Polyglobulie n=93(99)
----- mit Komplikation oder Zweiterkrankung

Streubereiche (2sigma-Bereich) der alkalischen Leukozytenphosphatase



----- mit Komplikation oder Zweiterkrankung

D. Diskussion

Entsprechend dem Ziel der Arbeit, die Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase für die Klinik zu untersuchen, erfolgt die Besprechung der Ergebnisse in der Weise, daß die innerhalb der aufgeführten Krankheitsgruppen vorgefundene "Spezifität" der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) für bestimmte Krankheitsbilder hervorgehoben und unter Berücksichtigung der möglichen Einschränkungen auf differentialdiagnostische Schwerpunkte hingewiesen wird. Der Wert der ALP-Bestimmung für weitere klinische Gesichtspunkte wie Komplikationen im Verlauf, Therapiekontrolle und Prognose werden kurz beleuchtet.

Bevor man die Auswertung der Aktivitätsbefunde der ALP bei einem so breit gefächerten Patientengut unternimmt, ist es zunächst erforderlich, sich über Schwierigkeiten, die hierbei auftreten können, einen gewissen Überblick zu verschaffen. Die zentrale Frage lautet, inwieweit überhaupt charakteristische Veränderungen der Fermentaktivität bei den einzelnen Krankheiten zu erwarten sind. Nur wenn spezifische Faktoren des jeweiligen Krankheitsgeschehens auch den Aktivitätszustand dieses Leukozytenfermentes steuern, könnte diese Frage sicher positiv beantwortet werden.

Nun kennt man seit einigen Jahren eine Reihe von recht unspezifischen Faktoren und Prozesse, in die die Aktivität der ALP auf vielfache Weise eingeflochten ist, und die deren ausgeprägte Reaktionsfähigkeit begründen. Zunächst sei genannt der Einfluß hormoneller Substanzen: Vannotti (1963) und Müller (1967) beschrieben die Schwankungen der Fermentaktivität während des Menstruationszyklus mit einem Minimum während der Menses und folgend hochnormalen bis erhöhten Werten; während Vannotti den Östrogenen eine aktivierende Wirkung zuschreibt, konnten Rosner und Lee nur bei den Androgenen eine direkte Einwirkung im Sinne einer Hemmung feststellen (59); außerdem erkannten sie, daß nicht nur der absolute Gehalt an Enzym, sondern auch dessen Freisetzung aus den Granula der Zelle für die Stärke der vorgefundenen Aktivität von Bedeutung ist.

Ebenfalls physiologischerweise steigt die Fermentaktivität schon in der Frühschwangerschaft an und normalisiert sich erst wieder bis etwa zur 6-ten Woche nach der Geburt (51).

Infektleukozytosen werden von hohen ALP-Werten begleitet (23, 26, 38, 63-65 u. viele a.); manche Autoren sehen darin die Bedeutung des Fermentes für die granulozytäre Abwehrfunktion (26, 60).

Verletzungen, chirurgische Eingriffe, Herz- und Lungeninfarkt, cerebraler Insult, diabetische Azidose, Intoxikationen lauten immer wieder die Ursachen erhöhter ALP-Befunde (3, 23, 26, 31, 32). Diesen Prozessen ist allen ein bestimmter Zustand des Organismus eigen, der als "Stress" bezeichnet werden kann und durch Ausschüttung von ACTH und Nebennierenrindensteroiden auch im Sinne einer Aktivitätssteigerung der alkalischen Leukozytenphosphatase wirksam sein soll (69, 70, 73), wie vor allem Valentine und Mitarb. nachgewiesen haben.

Schließlich diskutierten Lambers (26) und Birk, Peschl und Reimer (31) noch den Einfluß endogener Toxine, bzw. toxischer Stoffwechselprodukte im Zusammenhang mit der Erhöhung der Enzymaktivität bei generalisierter Metastasierung maligner Tumore, bei Stoffwechselerkrankungen und Intoxikationen.

Neben diesen schon physiologischerweise oder bei verschiedenen Erkrankungen in gleicher Weise auftretenden Stoffen bzw. Vorgängen, die das Ferment beeinflussen, glaubte man dann doch bei einer bestimmten Krankheit einen Befund entdeckt zu haben, der ganz allein für die typische Aktivitätsänderung verantwortlich zu machen sei: das "Philadelphia-Chromosom" bei chronischer myeloischer Leukämie.

Die Hypothese, daß zwischen der erniedrigten ALP-Aktivität und dem der CML eigenen Philadelphia-Chromosom, - Chromosom 21 (Denver-Klassifizierung) mit einem Stück DNS-Verlust am langen Arm - ein Zusammenhang bestünde (46), wurde gestützt durch den Befund erhöhter ALP-Aktivität beim Mongolismus (20), der durch Trisomie ausgezeichnet ist (28). Dies schien ohne weiteres auf eine Steuerung des Fermentes durch ein oder mehrere Gene auf diesem Chromosom 21

hinzuweisen. Doch zeigte die in der Folgezeit immer wieder festgestellte Tatsache vermehrter ALP-Aktivität im Myeloblastenschub der CML und unverändert nachweisbarem Ph-Chromosom (16, 43) und derselbe Befund bei einzelnen Fällen komplikationsloser CML mit und ohne Zweiterkrankung (10, 58, 62, 80), daß eine einfache Gen-Dosis-Relation nicht bestehen kann; auch hier sind also die Verhältnisse nicht derart klar und einsichtig, daß von einem absolut typischen Befund gesprochen werden könnte.

1. Chronische myeloische Leukämie (CML)

Der oft beschriebene Fermentmangel bei der chronischen myeloischen Leukämie (9, 12, 14, 17, 18, 22, 26, 27) kann aufgrund der eigenen Untersuchung voll bestätigt werden. Auch eine Behandlung mit Myleran oder gleichzeitig bestehende Infektionen änderten an der fehlenden Fermentaktivität nichts. Ein Ausnahme machte allerdings ein Patient, der an chronischer Myelose und zugleich an einer Leberzirrhose und chronischer Pyelonephritis mit beginnender Urämie litt. Seine Fermentaktivität war deutlich erhöht, obwohl kein Myeloblastenschub und keine sekundäre Osteomyelosklerose bestanden. In der Literatur wird über entsprechende Fälle einer gesicherten CML mit erhöhter Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase bei Zweiterkrankung 3mal berichtet (10, 50, 62).

Das Fehlen des Aktivitätsnachweises gilt nur für das initiale Stadium; im weiteren Verlauf der Erkrankung bringen Komplikationen wie der häufig terminale Myeloblastenschub, die sekundäre Osteomyelosklerose und die aplastische Krise oder behandlungsbedingte Leukozytendepression ein Ansteigen der zuvor kaum nachweisbaren Fermentaktivität mit sich (vgl. a. 12, 16, 17, 23, 29), wobei besonders im letzteren Fall sehr stark erhöhte Indexwerte erreicht werden. Auf Grund dieses Befundes ist die Abgrenzung der akuten Leukämie gegen den Myeloblastenschub der chronischen Leukämie anhand der ALP-Bestimmung nicht möglich (vgl. a. 43).

Aber auch in dieser Phase müssen in Bezug auf ein absolut regelmäßiges Verhalten der ALP Einschränkungen gemacht werden, denn bei jedem 5-ten Patienten im Myeloblastenschub blieb die beschriebene Aktivitätszunahme trotz finalen Verlaufes aus, nachgewiesen bis wenige Tage vor dem Tode des Patienten. Völlig verfehlt wäre es demnach, allein aus einer unvermindert niedrigen ALP-Aktivität auf ein noch unkritisches Stadium der Krankheit zu schließen.

Aus der absoluten Aktivitätshöhe während des Schubes lassen sich zu keinem Zeitpunkt Prognosen für die Überlebenszeit des Patienten stellen, vielmehr muß der jeweils individuelle Verlauf des Fermentverhaltens beurteilt werden. Ein "Knick" im einzelnen Verlauf nach etwa 4-5 Monate Dauer des Myeloblastenschubes mit stärkerer Aktivitätszunahme der alkalischen Leukozytenphosphatase ist als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Eine gleichzeitig bestehende Leukozytopenie, Pancytopenie oder sekundäre Osteomyelosklerose kann diesen Anstieg um Monate vorverlegen.

2. Akute Leukämien

Aus der Darstellung der Verteilung der Aktivitätswerte (s. Abb. S. 13) wird die Schwierigkeit deutlich, anhand einer ALP-Bestimmung im Einzelfall mit Sicherheit eine Diagnose zu stellen (vgl. a. 30, 43). Als charakteristisch kann gelten, daß ein Index unter 10 nur bei der Erythroleukämie und der akuten myeloischen Leukämie gefunden wurde und somit die anderen akuten Leukoseformen mit einiger Sicherheit ausschließt (vgl. a. 37, 39, 43), auf der anderen Seite eine Abgrenzung der chronischen Myelose dann nicht erlaubt. Ebenso spricht erhöhte ALP-Aktivität im Anfangsstadium einer Leukose gegen Erythroleukämie; im übrigen kann eine solche differentialdiagnostisch kaum verwertet werden.

Eine im Durchschnitt höhere Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase zeichnet die akute lymphatische Leukämie (ALL) gegenüber der akuten myeloischen Leukämie (AML) aus (vgl. a. 30, 32), bei der

ebenso erniedrigte wie erhöhte Indexwerte auftreten (vgl. 3, 26, 27, 38, 43, 54).

Unabhängig von der Differenzierung der Leukose finden sich jedoch häufig klinisch besonders schwere Verlaufsformen wie z. B. schwere bakterielle Superinfektionen bei einer geschwächten Abwehrlage, die von hohen Fermentaktivitäten mit Indexzahlen über 200 begleitet sind. Es ist daran zu denken, ob der Eintritt solcher Komplikationen oder Zustandsverschlechterungen nicht in Langzeitkontrollen des Fermentes zum Ausdruck kommen könnte.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die Ausnahmestellung der akuten myeloischen Leukämie hingewiesen: sie zeigt präfinal und final neben erhöhten auch erniedrigte oder normale Fermentaktivität, alle anderen akuten Leukosen jedoch nur erhöhte.

Frühere Untersucher beurteilen den Wert der alkalischen Leukozytenphosphatase für die Therapiekontrolle sehr vorsichtig; die Möglichkeit langfristiger Prognosen wird verneint (26, 60, 77). Denselben Sachverhalt bringt auch die Abb. 3 zum Ausdruck.

Der Vergleich von Aktivitätsbestimmungen, die an unbehandelten und vorbehandelten Kranken und vor und nach Beginn einer zytostatischen Therapie an gleichen Patienten durchgeführt worden war, ergab kein eindeutiges Ergebnis. Das schließt keineswegs aus, daß eine Reaktion des Fermentes auf die Therapie erfolgt, nur geschieht dies nicht in einer gleichsinnigen und damit im Mittelwert sichtbaren Weise. Die Gründe hierfür sind nur zu vermuten. Wie Müller (1964) aufzeigte, ändert sich die Fermentaktivität nach einem Endoxanstoß gesetzmäßig mit einem Anstieg in den ersten 2-3 Tagen, darauffolgend ein Absinken bis zum 5-ten Tag und ein zunächst überschießendes Wiederansteigen ab dem 8-ten Tag nach dem Endoxanstoß. Ob sich unter einer Dauertherapie das Ferment ähnlich verhält, muß dahingestellt bleiben.

Werden nun die Bestimmungen der Fermentaktivität bei den verschiedenen Kranken nicht alle im gleichen zeitlichen Abstand von der Gabe des

Zytostatikums, sondern in einem rein zufälligen durchgeführt, so wäre es vorstellbar, daß sich in der Gesamtheit der Patienten Absinken und Ansteigen der Fermentaktivität gegenseitig aufheben.

Eine weitere mögliche Erklärung kann in einem unterschiedlichen Therapieerfolg gesehen werden; die schlechtere Prognose bei hoher Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase, die Normalisierungstendenz bei Remission sowie der in Abb. 4 geschilderte Fall eines Patienten, dessen Fermentaktivität nach Gabe eines Zytostatikums bei Progredienz der Krankheit anstieg, während sie bei einem andern Patienten bei stationärem Krankheitsbild nach einer Behandlung eher noch abfiel, lassen daran denken, daß bei unterschiedlichem Therapieerfolg auch das Ferment unterschiedlich reagiert.

3. Lympho-retikuläre Erkrankungen

In dieser Gruppe werden die Lymphogranulomatose, Lympho- und Retikulosarkome bzw. -sarkomatosen, lymphoide Retikulosen, die chronische Lymphadenose und das Plasmozytom besprochen. Außerdem werden der M. Waldenström und die benigne Gammopathie anhand der Aktivitätsbefunde der alkalischen Leukozytenphosphatase einander gegenübergestellt.

Mit einem durchschnittlichen Index aus dem mittleren Normbereich weicht gerade die benigne Gammopathie vom Befund der übrigen hier aufgeführten Krankheiten, die eine mäßig ausgeprägte Aktivitätsvermehrung zeigen, deutlich ab. Die klinisch wichtige Frage der Abgrenzung von benigner Gammopathie und einem M. Waldenström könnte deshalb durch die Aktivitätsbestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase wesentlich erleichtert werden. Allerdings sind wiederholte Bestimmungen und der Ausschluß anderer Prozesse, die auf die Fermentaktivität Einfluß nehmen, zu fordern.

Die übrigen Erkrankungen gleichen sich im Mittelwert und Streubereich der alkalischen Leukozytenphosphatase so sehr, daß kaum eine Möglichkeit der Unterscheidung durch die Fermentbestimmung gegeben scheint (vgl. a. 25, 38, 55).

Soll eine positive Aussage formuliert werden, kann darin höchstens eine Tendenz zum Ausdruck kommen, deren praktische Bedeutung begrenzt ist. Bei der chronischen Lymphadenose und den Lympho- und Retikulosarkomen kommt eine erhöhte Fermentaktivität nicht häufiger vor als eine erniedrigte, während die Lymphogranulomatose, die lymphoide Retikulose, das Plamozytom und der M. Waldenström doch zu einer mehr oder weniger starken Aktivitätszunahme neigen. Ähnliches berichtete Bressel (4).

Für die letztgenannten Krankheitsbilder ergab die Untersuchung der alkalischen Leukozytenphosphatase im Zusammenhang mit der Überlebenszeit der Patienten, daß hohe Indexzahlen mit einer schlechteren Prognose behaftet sind als erniedrigte oder normale.

Im Falle der Lymphgranulomatose besteht sogar ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem Stadium der Erkrankung und dem Ausmaß der Fermentaktivität, die im Durchschnitt von Stadium I bis Stadium IV kontinuierlich zunimmt (vgl. a. 5). Insofern können Kontrollen über längere Zeiträume über das Fortschreiten der Krankheit Aufschluß geben. Ist die Krankheit inaktiv, bleibt die Fermentaktivität meist im Normbereich (1, 32, 74), steigt aber bei erneutem Krankheitsausbruch wieder an und gibt damit einen Hinweis auf die Aktivität des Prozesses. Nur in Ausnahmefällen bleibt dieser Anstieg aus oder es finden sich sogar erniedrigte Indexwerte.

Bei den an einem Plasmozyten Erkrankten liegt präfinal immer erhöhte Fermentaktivität vor; die in diesem Stadium häufige Schädigung der Nierenfunktion mit Zeichen einer Niereninsuffizienz als eine Ursache der Aktivitätszunahme nachzuweisen, ist nicht möglich.

Bei den Lympho- und Retikulosarkomen bzw. -sarkomen findet man erhöhte Indexwerte vor allem bei ausgedehnten Prozessen und leukämischem Verlauf, wodurch häufig auch das präfinale Stadium angezeigt wird. Allerdings sahen wir auch, daß beinahe die Hälfte aller Kranken mit erniedrigtem Index, der nur bei den Sarkomen genauso oft vorkommt wie erhöhter, nicht länger überleben als solche mit hoher Fermentaktivität.

Der Einsatz zytostatischer Therapie, für den im allgemeinen dasselbe gilt, was im Kapitel der Leukämien auf S. 59 gesagt wurde, führte bei einzelnen Kranken mit Lymphogranulomatose, Lympho- und Retikulosarkomen und lymphoiden Retikulosen eine geringe Senkung der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase herbei (s. Tab. 3). Die Änderung erhöhter Indexwerte in Richtung Normbereich kann als ein Ausdruck der Besserung angesehen werden. Eine gewisse Eignung des Fermentes zur Kontrolle der Therapiewirksamkeit scheint hiermit gegeben.

Bei 10 Plasmozytom-Kranken beobachteten wir dagegen einen deutlichen Aktivitätsanstieg nach einer Gabe von Alkeran, der nicht ohne weiteres mit Veränderungen im Krankheitsprozeß bzw. im Zustand des Patienten in Verbindung gebracht werden konnte: Eine Bewertung des Therapieerfolges durch die Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase ist nicht möglich.

4. Osteomyelosklerose, Pancytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose

Die bei der Osteomyelofibrose bzw. -sklerose immer wieder erhöht gefundene Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase räumte dieser histochemischen Untersuchungsmethode lange Zeit eine unbestrittene Stellung in der Differentialdiagnose von chronischer Myelose und Osteomyelosklerose ein (s. a. Einleitung). Heilmeyer und Merker (1960) rechnen die Osteomyelosklerose sogar zu der Gruppe von Erkrankungen mit den im Mittel höchsten Indexzahlen bei etwa 250. Unser Krankengut zeigt jedoch in Übereinstimmung mit vorliegenden Literaturangaben (16, 24, 38, 47) auf, daß neben erhöhter auch erniedrigte bis fehlende Fermentaktivität möglich ist, die hier in etwa einem Drittel der Fälle gefunden wurde (vgl. a. 47). Der mittlere Index liegt damit kaum über der oberen Normgrenze.

Für die differentialdiagnostische Anwendbarkeit der alkalischen Leukozytenphosphatase bedeutet dieser Befund eine Beschränkung auf die verbleibenden zwei Drittel der an einer Osteomyelosklerose Erkrankten mit

einem normalen oder erhöhten Index unter der weiteren Voraussetzung, daß die auf S. 10 beschriebenen Möglichkeiten einer Fermentaktivitätssteigerung auch bei der chronischen myeloischen Leukämie beachtet werden.

Die von Nowotny und Schultz (1968) bei der Osteomyelosklerose zur Diskussion gestellte "nicht sichere" Verkürzung der Überlebenszeit bei verminderter Aktivität des Ferments gegenüber erhöhter trifft nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung nicht zu; vielmehr spricht der erhöhte Index bei 4 Patienten im präfinalen Stadium gegenüber einem erniedrigten Index bei nur einem moribunden Patienten und etwa gleicher Gesamtzahl an Kranken eher für das Gegenteil.

Während somit die Osteomyelosklerose ein breites Spektrum möglicher Indexwerte bietet, stellt sich der Befund der alkalischen Leukozytenphosphatase bei der Panzytopenie sehr viel einheitlicher dar; mit einer erhöhten Fermentaktivität bei der überwiegenden Mehrzahl der Kranken und einem Mittelwert nahe 200 gehört sie nach der akuten lymphatischen, der akuten undifferenzierten Leukämie und der Polycythämia vera zu den Erkrankungen, die eine Fermentaktivierung über die Norm hinaus mit einiger Sicherheit erwarten lassen (vgl. a. 26, 38, 77, 78). Zusätzliche Komplikationen bei der Pancytopenie wurden immer nur zusammen mit überdurchschnittlich hohen Indexzahlen über 200 beobachtet. Wenn dennoch ein so breiter Streubereich errechnet wurde, hat dies seinen Grund in einer ausgesprochenen Minderzahl von Kranken mit einem Index unter 10. Häufig lag hierbei eine splenogene Markhemmung vor.

Auf Grund dieser Ergebnisse kommt in Betracht eine Abgrenzung der Pancytopenie gegen die reine Anämie (s. Abschnitt 5) und gegen Thrombozytopenien jeglicher Genese mit erniedrigter bis niedernormaler Fermentaktivität (vgl. a. 37, 38). Die hämorrhagische Diathese bei Pancytopenie, in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit auftretend, wird immer von sehr hohem Aktivitätsindex begleitet, während eine Blutungsneigung und ein erniedrigter Fermentaktivitätsbe-

fund den alleinigen Thrombozytenmangel, vor allem den M. Werlhof wahrscheinlich macht. Allerdings gilt es hier wie bei allen Erkrankungen mit erniedrigtem Index -mit Ausnahme der chronischen Myelose- zu beachten, daß die alkalische Leukozytenphosphatase als sehr reagibles Ferment unter dem Einfluß einer Vielzahl von Faktoren vermehrt nachgewiesen werden kann, sodaß z. B. ein starkes Nasenbluten (Stress ?) genügt, um den Befund zu verwischen (s. S. 31 XVI).

Während die Leukozytopenie ohne Fermentaktivierung blieb, nimmt im Ablauf einer medikamentös-allergisch ausgelösten Agranulozytose die Fermentaktivität in den Rest- und wiederauftretenden Granulozyten stark zu. Der Index gelangt jedoch bald wieder zu normalen Werten, sodaß bei einer nach dem 16ten Tag noch erhöhten Aktivitätszahl auf einen zusätzlichen Prozeß geschlossen werden muß.

5. Anämien

Unter den Anämien ist es vor allem die perniziöse Anämie, die eine charakteristische Erniedrigung der Fermentaktivität aufweist (vgl. a. 32, 37, 44). Erhöhte Indexwerte schließen damit eine perniziöse Anämie ohne eine Zweiterkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit aus, sind auf der anderen Seite aber bei der hämolytischen Anämie und der Thalassämie neben niedrigen und normalen ebenfalls möglich (s. a. 3, 26, 32, 35, 37, 38, 54).

Wiederum eine niedrige Fermentaktivität kennzeichnet die Anämie bei einem Glutathionreduktasemangel der Erythrozyten; allerdings liegt immer dann eine erhöhte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase vor, wenn gleichzeitig eine Panzytopenie besteht.

Bei der Eisenmangelanämie mit einer Tendenz zu erniedrigten Indexzahlen sind keine erhöhten Werte zu erwarten; werden dennoch solche bei bekannter Anämie über eine längere Zeit gefunden, muß dies an eine u. U. schwerwiegende Grundkrankheit denken lassen.

6. Polycythämia vera und Polyglobulie

Heilmeyer und Merker (1960) ordnen die Polycythämia vera in eine Gruppe von Krankheiten mit einem mittleren Index zwischen 100 und 200 ein, die Osteomyelosklerose dagegen in eine Gruppe mit einem Mittelwert des Aktivitätsindex über 200. Genau das umgekehrte Verhältnis ergab die vorliegende Untersuchung: die durchschnittliche Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase liegt bei der Polycythämia vera aufgrund der geringen Streuung weit über der der Osteomyelosklerose mit einer breiten Streuung der Indexwerte. Somit gehört die Polycythämia vera zusammen mit der akuten lymphatischen Leukämie, der akuten undifferenzierten Leukämie und der Pancytopenie zu den Krankheitsbildern, für die eine eindeutige Aktivitätszunahme des Fermentes als typisch und innerhalb biologischer Grenzen als gesichert gelten kann.

Dieser Befund bietet eine gute Grundlage für die Abgrenzung gegen die Polyglobulie, die mit dem Mittelwert und dem Streubereich innerhalb der Normgrenzen bleibt. Letztere besteht ja eigentlich nur in einer reaktiven Vermehrung der roten Zellzahl, während die Polycythämia vera eine echte Erkrankung des gesamten hämatopoetischen Systems darstellt. Die Unterscheidung kann besonders bei wenig ausgeprägten Befunden (Vermehrung der Leukozyten und der Thrombozyten, Milzschwellung bei der Polycythämia vera) Schwierigkeiten bereiten, sodaß die schon früher festgestellte unterschiedliche Fermentaktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase eine starke Beachtung fand (3, 16, 27, 31, 39, 45, 67, 77).

Zwischen der Aktivitätssteigerung und der Schwere des klinischen Bildes, dem Ausmaß der Leukozytose und Thrombozytose ergab sich kein Zusammenhang (s. s. 67).

Aufgrund der geringen Überschneidung der bei der Polycythämia vera und bei der Polyglobulie gefundenen Indexzahlen ist aber auch hier eine kritiklose Bewertung der Fermentbestimmung nicht angebracht. Die Einschränkung betrifft sowohl etwa 7% der an Polycythämia vera

Erkrankten mit normalen Index als auch etwa 5% der Patienten mit Polyglobulie, welche einen Index gering über der oberen Normgrenze zeigen. Nicht miteinbezogen sind hierbei Fälle von Polyglobulie mit begleitenden Infekten, Angina-pectorisanfällen oder einem Infarkt, die unter solchen Bedingungen ebenfalls mit einem Anstieg der Fermentaktivität reagieren.

Über den Einfluß der Behandlung mit P32 herrscht in der Literatur keine einhellige Meinung. Es werden sowohl Normalisierungstendenzen (27, 77) als auch völlige Unabhängigkeit vom Therapieeinfluß (16, 45, 67) berichtet. Auch die vorliegende Untersuchung gibt in dieser Beziehung keinen eindeutigen Aufschluß. Immerhin kann es nicht ganz zufällig sein, daß bei gleicher Anzahl von Patienten mit einem Index zwischen 100 und 200 und über 200 die überwiegende Mehrzahl der vorbehandelten Kranken, nämlich 10 von 14, unter denen mit dem weniger hohen Index zu finden sind. Auf keinen Fall ist aber das seltene Vorkommen eines normalen Index notwendige Folge einer solchen Behandlung.

Zum Schluß sei noch ein Befund zur Diskussion gestellt, der schon bei der Osteomyelosklerose auffiel: der rasche Aktivitätsanstieg der alkalischen Leukozytenphosphatase in einem eng zeitlichen Zusammenhang mit Milzinfarkten. H. Merker (1961) fand im Rahmen seines Pyrexalreizversuches bei der "hyporeaktiven" chronischen Myelose, daß nach Röntgenbestrahlung der Milz die Reaktionsbereitschaft des Ferments wiederhergestellt war, während sie sonst hypereaktiv blieb. Er schloß damals auf eine möglicherweise besondere Stellung der Milz im Ablauf der Leukose, die mit einer Hemmung der alkalischen Leukozytenphosphatase verbunden ist.

7. Nicht hämatologische Erkrankungen

a. Infektionskrankheiten

Das Einhergehen von Infektleukozytosen bakterieller Herkunft mit vermehrter Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde bereits vielfach beschrieben (9, 14, 18, 26, 38, 48, 50, 76, 79, 81),

ebenso das Ausbleiben einer Aktivitätssteigerung und erniedrigte Werte bei viralen Infektionen (2, 8, 31, 37, 65). Dadurch eröffnen sich durchaus Möglichkeiten der Differentialdiagnose, die besonders Sramkova (1968) herausgearbeitet hat: Unterscheidung von eitriger und Virusmeningitis, eitriger Tonsillitis und infektiöser Mononucleose, Scharlach und Virusexanthemkrankheiten, die Möglichkeit, das Auftreten bakterieller Komplikationen bei Virusinfektionen frühzeitig zu erkennen.

Die vorliegende Untersuchung macht deutlich, daß nicht alle bakteriellen Entzündungen mit derselben Intensität und Dauer der Aktivitätssteigerung des Ferments reagieren. Besonders bei Infekten der Harn- und Gallenwege, bei Darminfektionen und Thrombophlebitis müssen Krankheitsstadium und die Stärke der klinischen Symptome beachtet werden. Dagegen bewirken Abszesse der Haut, superinfizierte Geschwüre und septische Zustandsbilder wahrscheinlich im Gefolge einer ausgeprägten Stimulation granulozytärer Funktionen eine deutliche und langdauernde Aktivitätszunahme.

Nicht zu einer Erhöhung der Fermentaktivität führt dagegen die Tuberkulose; virale und tuberkulöse Meningitis sind daher anhand der alkalischen Leukozytenphosphatase nicht zu unterscheiden.

Im Gegensatz zur Tuberkulose mit der niedrigen Fermentaktivität fanden sich beim M. Boeck in der Mehrzahl erhöhte Indexwerte, was im Hinblick auf die große Ähnlichkeit der beiden Krankheitsbilder einige Beachtung verdient.

b. Karzinome, Kollagenosen, Intoxikationen

Diese unterschiedlichen Krankheitsbilder wurden deshalb zusammengefaßt, weil bei ihnen Veränderungen an verschiedenen Organsystemen, darunter auch dem hämatopoetischen System, auftreten können.

Bei den Karzinompatienten zeigten sich solche Veränderungen vor allem im Endstadium der Krankheit bei diffuser Metastasierung. Die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase war meist deutlich erhöht.

Kollagenosen wiesen dagegen eher verminderte Fermentaktivität auf. Findet sich eine panzytopenische Reaktion zusammen mit einem erniedrigten Index, läßt dieser Befund daran denken, daß die hämatologischen Veränderungen im Rahmen einer Kollagenose aufgetreten sind.

Die oben in Verbindung mit einer Streßreaktion diskutierte Aktivitätssteigerung der alkalischen Leukozytenphosphatase kann möglicherweise eine Erklärung für die bei den exogenen Vergiftungen wie bei den endogen ausgelösten Comata gefundene erhöhte Fermentaktivität geben. Damit würde auch übereinstimmen, daß mit dem Abklingen der akuten Symptome die erhöhte Fermentaktivität ebenfalls rasch zurückgeht. Inwieweit die Zu- und Abnahme der Fermentaktivität dem Ausmaß der Auseinandersetzung des Organismus mit humoralen Einflüssen, Zerfallsprodukten, endogenen und exogenen Toxinen entspricht (Merker 1965), muß dahingestellt bleiben.

c. Erkrankungen der Leber und der Gallenwege, des Magens, des Darmes und der Niere

Prinzipiell ergaben sich hier keine charakteristischen Veränderungen der Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase, sodaß eine Differenzierung dieser Krankheiten nicht möglich ist.

Andererseits fanden sich aber sowohl bei Erkrankungen der Galle, des Darms und der Niere hohe Aktivitätszahlen immer dann, wenn die Zeichen eines akuten bakteriell-entzündlichen Infektes das klinische Bild beherrschten.

Umgekehrt trat bei der Virushepatitis häufiger als bei anderen Erkrankungen der Leber eine erniedrigte Fermentaktivität auf.

Auffällig war auch eine Häufung erniedrigter Indexwerte bei der Sub- bis Anacidität des Magensaftes. Inwieweit hierbei Beziehungen zu einer möglichen Entwicklung einer Vitamin-B12-Mangelsituation bestehen, wie das von Müller und Castrillon-Oberndorfer (1971) beschrieben wurde, kann hier nicht entschieden werden.

Hohe Werte fanden sich beim Lebercoma und der toxischen Leberzellschädigung, weniger hohe bei der Urämie, Befunde, die den Aktivitätserhöhungen bei den verschiedenen akuten Intoxikationen entsprechen.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase an 1173 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen untersucht. An Krankheitsbildern lagen zugrunde: chronische und akute Leukosen verschiedener Differenzierung, lympho-retikuläre Systemerkrankungen, Osteomyelofibrosklerose, Pancytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, verschiedene Anämien, Polycythämia vera und reaktive Polyglobulie; außerdem nichthämatologische Erkrankungen wie bakterielle und virale Infektionen, Karzinome, Kollagenosen, Intoxikationen sowie Erkrankungen der Leber und der Gallenwege, des Magens und des Darms und der Niere.

Das Ziel der Arbeit war, charakteristische Veränderungen der alkalischen Leukozytenphosphatase bei diesen Krankheitsbildern und damit u. U. differentialdiagnostische Möglichkeiten der Fermentaktivitätsbestimmung aufzuzeigen. Eine mögliche Bedeutung des Ferments für die Kontrolle der Therapiewirksamkeit bei Hämoblastosen und anderen Neoplasien sowie ein Zusammenhang zwischen der Fermentaktivität und der Prognose sollte untersucht werden.

Versucht man eine Einteilung derjenigen Krankheitsbilder, die tatsächlich charakteristische Befunde der alkalischen Leukozytenphosphatase aufweisen, so ergeben sich zwei Gruppen: Gruppe I mit durchschnittlich deutlich verminderter Fermentaktivität, zu der die chronische myeloische Leukämie, die akute erythrozytäre Leukämie, die perniziöse Anämie und die Virusinfektionen gehören. Zur Gruppe II mit deutlich vermehrter Fermentaktivität zählen die akute lymphatische, die akute undifferenzierte und die akute monozytäre Leukämie, die Pancytopenie, die Agranulozytose und die Polycythämia vera.

Eine differentialdiagnostische Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase scheint gegeben für die Unterscheidung von Polyglobulie und Polycythämia vera, von bakteriellen Infekten und Virusinfekten, von M. Waldenström und benigner Gammopathie, von Pancytopenie

und reiner Thrombozytopenie, von Kollagenosen und bakteriell-entzündlichen Erkrankungen.

Als ein weiterer hervorstechender Befund ergab sich, daß bei der chronischen myeloischen Leukämie die verminderte Fermentaktivität ansteigt, sobald sich ein Myeloblastenschub, eine Pancytopenie oder eine sekundäre Osteomyelosklerose entwickelt. Sie erreicht dann sogar starkt erhöhte Indexwerte.

Auch im Ablauf einer Agranulozytose verhält sich die alkalische Leukozytenphosphatase charakteristisch: die zunächst deutlich vermehrte Aktivität normalisiert sich bis etwa zum 16-ten Tag nach Beginn der Agranulozytose.

Sehr häufig ist eine zunehmende Fermentaktivität mit einer Generalisation des Krankheitsbildes verbunden; dies gilt vor allem für die lympho-retikulären Systemerkrankungen. Bei der Lymphogranulomatose steigt die Fermentaktivität von Stadium I bis Stadium IV der Krankheit kontinuierlich an; auch findet sich bei den meisten dieser Erkrankungen präfinal immer eine erhöhte Fermentaktivität. In diesem Sinne läßt sich feststellen, daß bei den malignen Hämoblastosen, den lympho-retikulären Erkrankungen und den Karzinomen (mit Vorbehalt) erhöhte Fermentaktivität eine schlechtere Prognose bedeutet als eine normale Fermentaktivität.

Eine Kontrolle der Therapieeffizienz bei Hämoblastosen und anderen Neoplasien ist anhand von Bestimmungen der alkalischen Leukozytenphosphatase nicht möglich.

Literaturverzeichnis

(1) Bennett, J. M., Nathanson L. a. A. M. Rutenburg: Significance of leukocyte alkaline phosphatase in Hodgkin' s disease.
Arch Intern Med (Chikago) 121, 338-41 (1968)

(2) Bertolotti, E., Quazza GF: Leukocyte alkaline phosphatase. Study of bakterial diseases of childhood.
Minerva Pediat 15, 602-7 (1963)

(3) Birk, W., Peschl L., EE Reimer: Zur diagnostischen Bedeutung der Leukozytenphosphatase.
Wien Z Inn Med 41, 489-93 (1960)

(4) Bressel, D., Witte, S., N. Henning: Die Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase bei retikulären und lymphatischen Systemerkrankungen und bei Lymphogranulomatose.
Blut 7, 14-26 (1961)

(5) Flury, R., T. Wegmann: Das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase beim M. Hodgkin.
Schweiz Med Wschr 94, 958-61 (1964)

(6) Gomori, G.: Mikrotechnical demonstrations of phosphatase in tissue sections.
Proc Soc Exp Biol (N. Y.) 42, 23-26 (1939)

(7) Gössner, W. in: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie.
9. Freiburger Symposion 1962
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(8) Hausser, E., J. Stroun: Leukocyte alkaline phosphatase in virus diseases.
Schweiz Med Wschr 92, 1334-5 (1962)

(9) Hayhoe, F. G., D. Quaglino: Cytochemical demonstration and measurement of leukocyte alkaline phosphatase activity in normal and pathological states by a modified azo-dye coupling technique.
Brit J Hämat 4, 375-89 (1958)

(10) Heath, C. W. Jr., W. C. Moloney: The Philadelphia-Chromosome in an unusual case of myeloproliferative disease.
Blood 26, 471-8 (1965)

(11) Heilmeyer, L., A. Begemann: Handbuch Inn Med BII Blut- und Blutkrankheiten Heidelberg 1951

(12) Helbig, H. u. M. Weissel: Die Behandlung der chronischen Myelose mit Myleran (Myeleukon) unter besonderer Berücksichtigung der alkalischen Leukozytenphosphataseaktivität.
Münch Med Wschr 103, 2390-5 (1961)

(13) Immel, E., W. Tilling: Die alkalische Leukozytenphosphatase in der Differentialdiagnose der Lebererkrankungen.
Med Klin 59, 895-6 (1964)

(14) Kaplow, L. S.: Histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow.
Blood 10, 1023-29 (1955)

(15) Kay, H. D.: Plasma phosphatase in osteitis deformans and in other diseases of bone.
Brit J Exp Path 10, 253-56 (1929)

(16) Keiser, G.: Die Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase.
Schweiz Med Wschr 97, 245-49 (1967)

(17) Keiser, G. u. U. Alsleben: Alkalische Leukozytenphosphatase und Blutkrankheiten. Differentialdiagnostische und prognostische Bedeutung.
Schweiz Med Wschr 1, 1-7 (1963)

(18) Kenny, J. a. W. C. Moloney: Leukocytic alkaline phosphatase; behavior during prolongeld incubation and infection in normal and leukemic leukocytes.
Blood 12, 295-302 (1957)

(19) Kerpola, W. : Observations on phosphatase content of blood and bone marrow cells in normal and pathologic hemopoesis.
Blood 6, 454-65 (1951)

(20) King, M. J., Gillis, E. M., AG Baikie: Alkaline phosphatase activity of polymorphs in mongolism.
Lancet 2, 1302-5 (1962)

(21) Koch, E., D. Remy: Alkaline leukocyte phosphatase in the differential diagnosis of hematological diseases.
Klin Wschr 38, 26-7 (1960)

(22) Koler, R. D., A. J. Seaman, EE Osgord a. P. Vanbellighan: Myeloproliferative diseases; diagnostic value of the leukocyte alkaline phosphatase test.
Am J Cli Path 30, 295-301 (1958)

(23) Knoblauch, M. : Über die alkalische Phosphatase der neutrophilen Leukozyten.
Helv Med Acta 29, 143-155 (1962)

(24) Kraus St. : Chronic myelocytic leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer 19, 1321-32 (1966)

(25) Lacher, M. J., A. B. Ley: The value of leukocyte alkaline determinations in the malignant lymphomas.
Cancer 17, 402-8 (1964)

(26) Lambers, K. : Die alkalische Phosphataseaktivität der Blutzellen bei Leukosen und anderen pathologischen Zuständen.
Z Klin Med 155; 176-90 (1958)

(27) Lambers, K., P. Bauer-Sic: in : Zyto- und Histochemie in der Hämatologie. 9. Freiburger Symposion
Springer Berlin-Göttingen Heidelberg (1963)

(28) Lejeune, J., Gauthier, N., R. Turpin: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.
C Rend Acad Sc 248, 1721-2 (1959)

(29) Linke, A. u. H. Löffler: in : Zyto- und Histochemie in der Hämatologie. 9. Freiburger Symposion
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(30) Löffler, H. : in : Zyto- und Histochemie in der Hämatologie 9. Freiburger Symposion Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(31) Lopes-Cardazo, P., Bokma, L., N. Doesburg: in: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie 9. Freiburger Symposion
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(32) Martinez-Maldonado, M., Menendez-Corrada, R., A. Rivera de Sala: Diagnostic value of alkaline phosphatase in leukocytes.
Amer J Med Sci 248, 175-83 (1964)

(33) Meislin, A. G., Lee, S. L., L. R. Wasserman: Leukocyte alkaline phosphatase activity in hematopoietic disorders; a correlative study by biochemical and cytochemical techniques.
Cancer 12, 760-6 (1959)

(34) Menten, M. I., Junge, J. a. M. H. Green: A coupling histochemical azo-dye test for alkaline phosphatase in the kidney.
J Biol Chem 153, 471-77 (1944)

(35) Merker, H. : Der Aktivitätswechsel der alkalischen Neutrophilenphosphatase im Pyrexalreizversuch und die Bedeutung dieses Testes für die Klinik einiger Blutkrankheiten
Folia Hämat 6, 153-63 (1961)

(36) Merker, H. : in: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie 9. Freiburger Symposion
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(37) Merker, H.: Die alkalische Leukozytenphosphatase: ihre hämatologische und allgemein klinische Bedeutung
Deutsch Med Wschr 90, 484-6 (1965)

(38) Merker, H. u. L. Heilmeyer: Die alkalische Phosphatase neutrophiler Leukozyten.
Deutsch Med Wschr 85, 253-57 (1960)

(39) Mieu, D., E. Mihailescu: Über den Wert der Bestimmung einiger Leukozytenphosphatasen bei verschiedenen malignen Erkrankungen des Blutes.
Folia Hämat 84, 329-40 (1965)

(40) Mitus, W.J., L.J. Bergna, I.B. Mednikoff, W. Dameshek: Alkaline phosphatase of mature neutrophils in chronic forms of the myeloproliferative syndrome.
Am J Clin Path 30, 285-94 (1958)

(41) Müller, D.: Die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase unter cytostatischer Stoßtherapie beim Malignomkranken.
Med Klin 59, 7-9 (1964)

(42) Müller, D.: Zur Frage der endokrinen Beeinflussung der alkalischen Leukozytenphosphatase.
Blut 14, 273-6 (1967)

(43) Müller, D.: Die Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase für die Differentialdiagnose leukämischer Krankheitsbilder.
Med Welt 16, 1036-9 (1968)

(44) Müller, D. u. W. L. Castrillon-Oberndorfer: Die Bedeutung der alkalischen Leukozytenphosphatase für die klinische Frühdiagnose megaloblastärer Anämien.
Klin Wschr 49, 269-73 (1971)

(45) Nagy, Gy.: Granulocytic alkaline phosphatase activity in patients with polycythämia vera.
Acta Med Acad Sci Hung 26, 325-8 (1969)

(46) Nowell, P.C. a. D.A. Hungerford: Chromosome Studies in human leukemia. 11. Chronic granulocytic leukemia.
J Nat Cancer Inst 27, 1013-1016 (1961)

(47) Nowotny, P., K. Schulz: Der diagnostische Wert der alkalischen Leukozytenphosphatase bei Osteomyelofibrosen und Osteomyelosklerosen.
Folia Hämat (Leipzig) 90, 40-59 (1968)

(48) Plenert, W.: Studies on the cytochemistry of the granulocytes.
Folia Haemat (Lpz) 79, 288-97 (1962)

(49) Plum, C.M.: Die alkalische Phosphatase in den Zellen des normalen und pathologischen Knochenmarks und des peripheren Blutes.
Acta Haemat 4 (Basel), 73-80 (1950)

(50) Pritchard, J. a.: Leukozyte phosphatase activity in pregnancy.
J Lab Clin Med 50, 432-51 (1957)

(51) Quigley, H.J., Dawson, E.A., Hyun, B.H. a.R. Ph. Custer: The activity of alkaline phosphatase in granular leukozytes during pregnancy an the puerperium. A preliminary report.
Amer J Clin Path 33, 104-14 (1960)

(52) Richterich, R.: Enzymopathologie Berlin 1959

(53) Richterich, R.: Enzymstoffwechsel in: Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie 1970

(54) Rieder, H., Z.A. Zawadzki: Über die alkalische Leukozytenphosphatase bei Blut- und Leberkrankheiten.
Wien Klin Wschr 73, 476-81 (1961)

(55) Robinson, E., A. Hochmann: Granulocytic alkaline phosphatase in malignant lymphoma.
Oncologia 17, 55-62 (1964)

(56) Robinson, R.: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification.
Biochemie 17, 286-93 (1923)

(57) Roche, J.: Blood phosphatases.
Biochem J 25, 1724-33 (1931)

(58) Rosen, R. B., R. L. Teplitz: Chronic granulocytic leukemia complicated by ulcerative colitis.
Blood 26, 148-56 (1965)

(59) Rosner, F. a. S. L. Lee: Endocrine relationships of leukocyte alkaline phosphatase.
Blood 25, 356-69 (1965)

(60) Schumacher, K.: Die Bedeutung der alkalischen Leukocytenphosphatase für Differentialdiagnose und Prognose maligner Hämoblastosen.
Med Welt 9, 415-8 (1964)

(61) Sirola, J., K. Sirola: A histochemical study of alkaline phosphatase in the leukocytes of blood and bone marrow in various diseases.
Acta haemat 18 (Basel), 313-24 (1957)

(62) Smith, E. R.: Elevated leukocyte alkaline Phosphatase in chronic myeloid leukemia.
New Zeal Med J 68, 385-6 (1968)

(63) Sramkova, L., K. Kouba, N. Bendova: Alkaline phosphatase in neutrophile leukozytes of patients with infectious mononucleosis and the effect of corticosteroid therapie.
Blood 26, 479-88 (1965)

(64) Sramkova, L., K. Kocian, J. Vanista, P. Skvor: Die alkalische Leukozytenphosphatase bei infektiöser Hepatitis und bei Erkrankungen der Gallenwege.
Med Klin 61, 834-7 (1966)

(65) Sramkova, L., J. Lasovska u. L. Seidler: Alkalische Phosphatase in Leukozyten bei bakteriellen Darminfektionen.
Med Klin 63, 1674-7 (1968)

(66) Sramkova, L., E. Prochazkova: Die alkalische Phosphatase in neutrophilen Leukozyten bei Infektionskrankheiten.
Schweiz Med Wschr 98, 1325-9 (1968)

(67) Stobbe, H. u. P. Neumann: Die alkalische Granulocytenphosphatase bei Polycythaemia vera.
Z Ges Inn Med 18, 925-8 (1963)

(68) Takamatsu, H.: Histologische und biochemische Studien über die Phosphatase. (1. Mitteilung). Histochemische Untersuchungsmethodik der Phosphatase und deren Verteilung in verschiedenen Organen und Geweben.
Tr Soc Path Jap 29, 492-98 (1939)

(69) Vaccari, F., B. Sabotto, E. Manzini: Alkaline phosphatase activity of leukocytes in shock.
Blood 10, 730-4 (1955)

(70) Valentine, W. N., W. S. Beck: Biochemical studies on leukocytes: phosphatase activity in health, leukocytosis and myelocytic leukemia.
J Lab Clin Med 38, 39-55 (1951)

(71) Valentine, W. N., W. S. Beck, J. H. Folette, H. Mills, J. S. Lawrence: Biochemical studies in chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera and other idiopathic myeloproliferative disorders.
Blood 7, 959-77 (1952)

(72) Valentine, W. N., Folette, J. H., Hardin, E. B., W. S. Beck: Studies on leukocyte alkaline phosphatase activity: relation to "stress" and pituitary-adrenal activity.
J Lab Clin Med 44, 219-228 (1954)

(73) Valentine, W. N., Folette, J. H., Salomon, D. H., J. Reynolds: The relationship of leukocyte alkaline phosphatase to stress, to ACTH and to adrenal 17-oH-corticosteroids.
J Lab Clin Med 49, 723-37 (1957)

(74) Vannotti, A.: in: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie.
9. Freiburger Symposion
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

(75) Vetter, K.: Über das Verhalten von Fermenten in normalen und pathologischen menschlichen Leukozyten.
Acta haemat 26, 344-55 (1961)

(76) Wachstein, M.: Alkaline phosphatase activity in normal and abnormal human blood and bone marrow cells.
J Lab Clin Med 31, 1-17 (1946)

(77) Weissel, M.: Die alkalische Leukozytenphosphatase.
II. Das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase bei verschiedenen Krankheiten.
Z Ges Inn Med 18, 577-85 (1963)

(78) Weissel, M.: Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase bei Pancytopenien.
Folia Haemat 85 (Lpz), 245-50 (1966)

(79) Wiltshaw, E., W. C. Moloney: Histochemical and biochemical studies on leukocyte alkaline phosphatase activity.
Blood 10, 1120-1131 (1955)

(80) Winkelstein, A., L. S. Goldberg, G. H. Tishkoff, R. S. Sparkes: Leukocyte alkaline phosphatase and the Philadelphia Chromosome.
Arch Intern Med 119, 291-6 (1967)

(81) Wyllie, R. C.: Neutrophil alkaline phosphatase response to acute inflammation.
Aust Ann Med 11, 118-25 (1962)

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit spreche ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. Müller meinen besten Dank aus.

L e b e n s l a u f

Am 9. 9. 1949 wurde ich, Marianne R e n n e r, als Tocher des Lehrers Karl Renner und seiner Ehefrau Maria in Tübingen geboren.

Von Ostern 1956 bis Ostern 1960 besuchte ich die Grundschule in Hechingen; anschließend trat ich in das Staatliche Gymnasium Hechingen ein. Im Sommer 1968 legte ich hier die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1968/69 begann ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1969, die ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1971 in Tübingen.

Das Staatsexamen legte ich in Tübingen am 18. Juli 1974 ab.